FACULTE MIXTE
de
MEDECINE GENERALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE
DE MARSEILLE

37

" CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES SULFADIAZINES "

(Travail exécuté dans le Service de Monsieur le Professeur POINSO)

THÈSE

PRESENTÉE ET PUBLIQUEMEMT SOUTENUE
DEVANT LA FACULTE MIXTE DE MEDECINE GENERALE ET COLONIALE
ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 25 JUIN 1946

par

Raymond MONIER

né le 23 Octobre 1922, à Marseille
Ancien Externe des Hôpitaux
Diplômé de l'Institut de Pédiatrie et de Puériculture

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

Messieurs les Professeurs POINSO, Président
» » SALMON, Assesseur
» » PIERI »
» » AUDIER »

FACULTE MIXTE
de
MEDECINE GENERALE ET COLONIALE ET DE PHARMACIE
DE MARSEILLE

" CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DES SULFADIAZINES "

(Travail exécuté dans le Service de Monsieur le Professeur POINSO)

THÈSE

PRESENTÉE ET PUBLIQUEMEMT SOUTENUE
DEVANT LA FACULTE MIXTE DE MEDECINE GENERALE ET COLONIALE
ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

LE 25 JUIN 1946

par

Raymond MONIER

né le 23 Octobre 1922, à Marseille

Ancien Externe des Hôpitaux
Diplômé de l'Institut de Pédiatrie et de Puériculture

POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR EN MÉDECINE

EXAMINATEURS DE LA THÈSE

Messieurs les Professeurs POINSO, Président
» » SALMON, Assesseur
» » PIERI »
» » AUDIER »

PERSONNEL ENSEIGNANT

DE LA FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE GÉNÉRALE & COLONIALE ET DE PHARMACIE DE MARSEILLE

Doyen : L. CORNIL — Assesseur : J. ROCHE

Doyen Honoraire : L. IMBERT

Professeurs : MM. MOITESSIER, CASSOUTE, GAUJOUX, COTTE, AUBARET, AUDIBERT, JOYEUX

Chargé de Cours Honoraire : M. TIAN

Secrétaire : J. COMTE — Bibliothécaire : Mme PEROL

Professeurs

Anatomie	SALMON
Anatomie Pathologique et Médecine Expérimentale	CORNIL
Bactériologie	POURSINES
Chimie Analytique et Hydrologie	RIMATTEI
Chimie Médicale	ROCHE
Clinique Chirurgicale	FIOLLE
Clinique Chirurgicale	MOIROUD
Clinique Exotique	HECKENROTH
Clinique des Maladies Nerveuses	ROGER
Clinique Médicale	OLMER
Clinique Médicale	MATTEI
Clinique des Maladies des Voies digestives et de la nutrition	MONGES
Clinique Médicale Infantile	GIRAUD
Clinique Obstétricale	VAYSSIERE
Clinique ophtalmologique	JAYLE
Clinique Oto-Rhino-Laryngologique	BREMOND
Clinique Urologique	CHAUVIN
Histoire Naturelle	GABRIEL
Histologie	ROMIEU
Hygiène Générale et Coloniale	VIOLLE
Médecine Légale	MOSINGER
Parasitologie	N....
Pathologie Chirurgicale	N....
Pharmacodynamie et Matière Médicale	F. MERCIER
Pharmacie	VIGNOLI

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

Physiologie	MORIN
Physique	CHEVALLIER
Clinique Médicale Thérapeutique	POINSO
Professeur sans Chaire	BELTRAMI
Professeur sans Chaire	DUBOULOZ
Professeur sans Chaire	SAUTET
Professeur sans Chaire	BALANSARD

Chargés de Cours

Clinique Dermatologique	VIGNE
Hydrologie Clinique et Thérapeutique	PIERI

Agrégés en Exercice

MM.	BERTHIER	MM.	R. IMBERT
	CARCASSONNE		PAILLAS
	BRAHIC		AUDIER
	FIGARELLA		DELPHAUT
	ARNOUX		DOR
	CHOSSON		RECORDIER

Chargés des Fonctions d'Agrégés

Chimie Médicale	DERRIEN
Physiologie	DONNET
Physique	ROUX
Anatomie	GRISOLI
Propédeutique Médicale	J. OLMER

Enseignements Complémentaires

Anatomie Descriptive et Topographique	GRISOLI
Chimie Minérale	ARNOUX
Clinique de la Tuberculose	BERTHIER
Clinique des Maladies Contagieuses	
Clinique Chirurgicale Infantile	IMBERT
Clinique Gynécologique	FIGARELLA
Médecine opératoire	DOR
Microbiologie (Pharmacie)	
Neuro-Chirurgie	PAILLAS
Obstétrique	CHOSSON
Pharmacodynamie (Pharmacie)	DELPHAUT
Psychiatrie	ALLIEZ
Radiologie Clinique	MATTEI
Toxicologie	GUILLOT
Chimie Organique	DUMAZERT
Embryologie	ROMIEU
Cryptogamie	PELLISSIER
Médecine Générale	LENA
Pathologie Chirurgicale	LAMY
Propédeutique Chirurgicale	LUCCIONI

A MA FEMME

A MA FILLE

A MON PERE

C'est à son labeur incessant que nous devons d'avoir pu entrer dans la grande famille médicale.

Puisse sa fierté d'aujourd'hui le dédommager de ses peines.

Que sa vie de travail et de droiture demeure pour nous un exemple.

A MA MERE

Nous ne saurons trop lui retourner l'immense affection qu'elle n'a jamais cessé de nous prodiguer.

A MA SŒUR

A TOUS LES MIENS

A MES AMIS

A NOTRE PRESIDENT DE THESE :

Monsieur le Professeur POINSO
Professeur de Clinique Médicale Thérapeutique

Son enseignement a largement contribué à notre formation médicale.

Il nous a toujours accueilli dans son service avec la plus grande sympathie et nous lui sommes reconnaissants d'avoir bien voulu nous faire l'honneur de présider notre jury de thèse inaugurale.

Puisse-t-il être pour nous un exemple.

A NOS JUGES :

Monsieur le Professeur SALMON

Professeur d'Anatomie

C'est dans son service hospitalier que nous avons fait nos premiers pas dans la Médecine :

Son enseignement à la Faculté est à la base de toute notre formation médicale.

Nous ne saurions traduire en ces quelques lignes toute notre reconnaissance à son égard :

Il n'a jamais cessé de nous prodiguer ses conseils, de nous soutenir dans nos moments de faiblesse et de cultiver en nous cet amour du travail dont il nous a toujours donné l'exemple.

Tout au long de nos années d'études, nous avons trouvé dans sa conduite à notre égard, des preuves certaines de la sympathie qu'il nous porte :

Il est et restera notre « patron » :

Qu'il soit assuré ici de notre immense gratitude et de notre très profond et très respectueux attachement.

Monsieur le Professeur Agrégé PIERI

Nos très sincères remerciements

Monsieur le Professeur Agrégé AUDIER

Nos très sincères remerciements

A NOS MAITRES DE LA FACULTE

A NOS MAITRES DANS LES HOPITAUX

A Monsieur le Professeur SALMON
A Monsieur le Professeur AUDIBERT
A Monsieur le Professeur MONGES
A Monsieur le Professeur MOIROUD

A Monsieur le Professeur GIRAUD
A Monsieur le Professeur ROGER
A Monsieur le Professeur VAYSSIERE
A Monsieur le Professeur JAYLE
A Monsieur le Professeur BREMOND

A Monsieur le Docteur CARREGA
A Monsieur le Docteur DE VERNEJOUL
A Monsieur le Docteur CASABIANCA

A Monsieur le Docteur DONNET

INTRODUCTION

S'il est un fait que nul ne saurait contester, c'est bien la place immense qu'occupe la grande famille des dérivés sulfamidés dans l'arsenal thérapeutique d'aujourd'hui, et ce n'est pas en quelques lignes que nous pourrions retracer les progrès immenses réalisés en la matière :

En l'espace de quelques années, le praticien s'est trouvé en possession de toute une gamme de composés nouveaux dont chacun réalisait, sur celui qui l'avait immédiatement précédé, un progrès incontestable.

Lancés sur une aussi bonne piste, les chercheurs ne pouvaient s'arrêter, et c'est grâce à leur labeur constant que nous voyons le groupe déjà immense des corps sulfamidés s'enrichir de trois nouveaux dérivés :

La Sulfadiazine et ses deux dérivés méthylés.

Ces trois nouvelles substances se proposent de réaliser l'un ou plusieurs des avantages suivants :

Agir, vis-à-vis des germes sulfamido-sensibles, mieux que ne le faisaient les dérivés utilisés jusqu'ici ;

Etendre leur action à des germes considérés encore comme sulfamido-résistants ;

Se montrer, vis-à-vis de l'organisme, d'une toxicité moindre que les autres sulfamidés, afin d'être mieux tolérés par lui et d'essayer de réduire, dans la mesure du possible, les incidents et les accidents observés avec les autres corps.

Le but de notre thèse inaugurale sera d'apporter une modeste contribution à l'étude de ces « Sulfadiazines », en essayant de synthétiser, en quelques pages, une faible part des nombreux travaux consacrés, tant en France qu'à l'étranger, à l'ensemble de ces dérivés.

C'est à l'Ecole Américaine que nous devons les premiers travaux sur la Sulfadiazine :

C'est, en effet, ROBLIN et ses collaborateurs, qui, en 1940, obtint le 2-(p. aminobenzènesulfonamido)-pyridine, dérivé pyrimidique du para-amino-benzène-sulfamide (1162 F), par substitution d'un noyau pyrimidique à un des deux atomes d'hydrogène dans le groupement SO_2NH_2.

Depuis, de nombreuses études furent consacrées à ce corps aux Etats-Unis.

Finland, Strauss et Peterson ; Plummer et Ensworth ; Trevett, Nelson et Long étudient son absorption et son élimination.

Feinstone, Williams, Wolff, Huntington et Crossley étudient la tolérance de l'organisme pour ce sulfamidé et sa toxicité expérimentale.

Il y a déjà de nombreux mois que les sulfadiazines ont trouvé leur place dans l'arsenal thérapeutique du praticien américain :

En France, la majorité de ces corps en sont encore au stade de l'expérimentation clinique :

Cependant, le nombre sans cesse croissant d'observations publiées, la diffusion chaque jour plus grande du médicament, font qu'à l'heure actuelle, nous sommes en mesure de nous faire une idée assez précise de la valeur pratique de ce dernier.

Dans la première partie de notre travail, il nous a paru indispensable de rappeler quelques notions fondamentales relatives aux conditions générales d'application de la sulfamidothérapie :

Combien de soi-disants échecs de cette dernière, qui relèvent uniquement en dernière analyse, d'une technique d'application défectueuse ?

Sans donc nous étendre trop longuement sur ce chapitre, nous mettrons l'accent sur les règles essentielles dont l'inobservation entraîne, presque fatalement, la disparition partielle ou totale de l'activité du médicament, sans compter les incidents et accidents déterminés chez le malade.

Dans une deuxième partie, nous étudierons successivement, la Sulfadiazine proprement dite, et ses deux dérivés méthylés aux différents points de vue chimique, pharmacodynamique, posologie générale, incidents et accidents.

Dans un troisième chapitre, nous envisagerons les indications cliniques de la Sulfamidothérapie par ces nouveaux dérivés, en illustrant quelques-unes d'entre elles, d'observations recueillies dans les services hospitaliers de nos Maîtres les Professeurs R. POINSO et M. SALMON, ainsi que du Docteur A. RAYBAUD, Médecin des Hôpitaux, à qui nous tenons à adresser, ici, nos sincères remerciements.

Enfin, nous résumerons dans une vue synthétique, les principaux caractères de ces sulfadiazines, qui sont appelées à affirmer chaque jour davantage l'aide précieuse qu'elles apportent au Thérapeute dans la lutte incessante qu'il mène pour le triomphe de la Vie.

CHAPITRE PREMIER

Conditions Générales d'Application de la Sulfamidothérapie

Le Sulfamide doit se trouver à l'endroit même où son action doit s'exercer :

Ceci est réalisé par les différentes voies d'administration orale et parentérale, grâce au grand pouvoir de diffusion des Sulfamides :

Mais il importe au premier chef, pour que cette imprégnation par le médicament ne soit, ni trop retardée, ni insuffisante, que toute sulfamidothérapie obéisse aux conditions générales d'application résumées ci-après :

— Institution très précoce :

Il faut, en effet, un certain délai après l'absorption d'un sulfamidé pour que l'action de ce dernier commence à se manifester.

— Doses Quotidiennes Fortes au début :

Toute Sulfamidothérapie timide est à proscrire :

Les indications étant bien posées, « frapper vite et fort », telles sont les deux règles fondamentales.

— Entretien à Doses suffisantes :

Ceci afin de maintenir le taux de concentration des Sulfamides dans les humeurs suffisamment élevé.

— Doses Fractionnées :

Les sulfamides doivent être donnés à intervalles réguliers, de jour comme de nuit.

— Doses Dégressives :

En effet, après les trois ou quatre premiers jours de doses fortes, il se fait une rétention des sulfamides dans l'organisme (En pratique, d'ailleurs, au bout du 4e jour, la partie est jouée).

— Série Courte :

En général, on ne doit pas instituer de série dont la durée soit supérieure à 10 jours :

Avec les sulfadiazines, cette règle peut souffrir quelques exceptions, les accidents sanguins étant plus rares et moins graves qu'avec les autres sulfamides.

— Série d'une seule Tenue.

ASSOCIATIONS THERAPEUTIQUES

Sous ce titre, nous étudierons succintement :

. Les thérapeutiques que l'on associe à la Sulfamidothérapie dans le but de compléter ou de renforcer son action.

. Les médicaments visant à protéger l'organisme contre le remède qu'est le sulfamide.

. Les associations médicamenteuses nocives.

a) Thérapeutiques d'Agression Commune :

Elles sont au nombre de deux :

La Chirurgie et la Penicillothérapie

Les envisager, même rapidement, serait sortir du sujet que nous nous sommes fixés :

Nous verrons d'ailleurs cette association réalisée dans quelques-unes de nos observations.

b) Thérapeutiques de Protection contre le Sulfamidé :

— Boissons Abondantes

— Bicarbonate de Soude :

On le donne en vue de lutter contre l'acidose. On prescrit, en général, autant de grammes de bicarbonate de soude que de sulfamides.

— Acide Nicotinique :

Selon la dose quotidienne de Sulfamides, on donne de 2 à 6 comprimés, par 24 heures, de NICOBION (Vitamine PP) que l'on prescrit par demi-comprimés au moment des prises de médicament.

— Acide Ascorbique :

Lorsqu'on met en œuvre une sulfamidothérapie intensive, on peut, pour éviter dans la mesure du possible l'apparition d'accidents sanguins, prescrire l'association de Vitamine C :

. Par voie buccale (300 à 500 milligrammes par 24 h.) si le sujet a un « sol hématique » convenable.

. Par voie intra-veineuse, s'il a un « sol hématique » douteux.

c) Associations Médicamenteuses Nocives :

Nous ne ferons que citer les autres chimiothérapies (Or, etc...) susceptibles de se révéler comme des facteurs d'agranulocytose, les sulfates alcalins, le Soufre et les aliments riches en soufre, l'hexaméthylène-tétramine, etc...

Enfin, nous terminerons ce chapitre de généralités en insistant sur la surveillance constante dont doit être l'objet, tout malade soumis à la sulfamidothérapie :

Cette surveillance doit être essentiellemen d'ordre clinique :

. La Température
. Le Pouls
. La Diurèse

seront l'objet d'une sollicitude toute particulière.

Le médecin doit veiller à dépister toutes les manifestations d'intolérance au médicament, afin de parer à la survenue d'accidents graves :

Rappelons que des incidents tels que :

. L'acidose
. Les manifestations hépatiques
. Les érythèmes (surtout s'ils s'associent à une poussée thermique)

commandent la cessation immédiate de la sulfamidothérapie.

Enfin, rappelons qu'il y a une impérieuse nécessité à surveiller la formule sanguine de tout sujet recevant des sulfamides :

— Tous les 3 à 4 jours, si la cure est intense

— De toute façon, au 10e jour de la sulfamidothérapie.

C'est de la stricte observation des quelques principes ci-dessus exposés, que dépend pour une grand part, le succès de toute sulfamidothérapie :

C'est pourquoi nous avons estimé ce rappel nécessaire. Abandonnant maintenant le chapitre des généralités, nous allons passer à l'étude, proprement dite, des Sulfadiazines.

CHAPITRE II

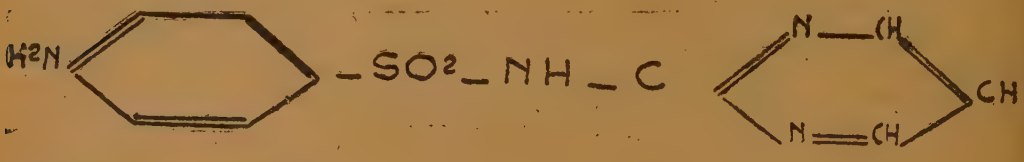
Etude Générale des Sulfadiazines

I. LA SULFADIAZINE

Ce dérivé sulfamidé fut découvert en 1940 aux Etats-Unis, par ROBLIN et ses collaborateurs :

Ce corps, ou 2-(p. aminobenzènesulfonamido)-pyridine, est un dérivé pyrimidique du para-aminobenzène-sulfamide (1162 F), par substitution d'un noyau pyrimidique à un des deux atomes d'hydrogène dans le groupement SO_2NH_2 :

Sa formule développée est :



PROPRIETES PHYSIQUES

La Sulfadiazine se présente sous la forme d'une poudre blanche, peu soluble dans l'eau et beaucoup plus soluble dans le sérum sanguin.

La solubilité urinaire de la Sulfadiazine est nettement inférieure à celle des autres dérivés sulfamidés :

Cette solubilité s'accroît de façon très sensible avec l'alcalinisation du milieu. Le sel sodique de la Sulfadiazine est très soluble dans l'eau, et, à 25°, il peut être dissous dans la proportion de une partie de sel sodique pour deux parties d'eau.

ETUDE EXPERIMENTALE :

L'activité anti-bactérienne de la Sulfadiazine a été particulièrement étudiée in vivo chez la Souris, par Feinstone, Williams, Wolff, Huntington et Crossley.

Les résultats de leurs travaux sont les suivants :

. Infections à Streptocoques hémolytiques :

A doses égales per os, la Sulfadiazine a une activité supérieure à celle des autres Sulfamides.

. Infections à Staphylocoques :

A doses égales per os, la Sulfadiazine a une activité plus grande que celle du Dagénan (sulfapyridine) et égale à celle du Sulfathiazol (2090 RP).

. Infections à Pneumocoques :

A doses égales per os, l'action de la Sulfadiazine se révèle encore supérieure à celle des autres dérivés.

En conclusion, expérimentalement, la Sulfadiazine se montre plus efficace dans l'ensemble que les autres corps sulfamidés contre les plus répandus des germes pathogènes.

Fait important, elle montre une sensibilité expérimentale toute particulière vis-à-vis du Bacille de Friedlander (Sesler et Schmidt), alors que les autres dérivés sulfamidés s'étaient montrés jusque là inactifs.

CIRCULATION dans l'ORGANISME chez l'ANIMAL :

Deux faits capitaux individualisent la sulfadiazine et la mettent nettement à côté des autres corps sulfamidés (Feinstone) :

— D'une part, sa forte concentration sanguine :
A doses égales administrées par voie buccale, la sulfadiazine donne un taux de sulfamidémie, de quatre à cinq fois plus élevé qu'avec une dose identique de 1162 F, de 693 MB ou de 2090 RP :

Cette concentration sanguine, très nettement supérieure, serait, pour les auteurs américains, l'indice d'une absorption plus complète du médicament.

— D'autre part, sa faible acétylation dans le sang circulant, qui ne dépasse pas 10 % de la quantité totale de sulfadiazine en circulation dans l'organisme.

TOXICITE EXPERIMENTALE de la SULFADIAZINE :

La dose maxima toxique de sulfadiazine, le médicament étant administré en une seule fois, est, chez la Souris, approximativement le double de celle de sulfathiazol (2090 RP).

En gros, la tolérance pour les doses maxima prolongées est deux fois plus grande pour la sulfadiazine que pour le 1162 F.

ETUDE PHARMACODYNAMIQUE de la SULFADIAZINE chez l'HOMME :

Elle a été particulièrement mise au point dans les travaux de Plummer et Ensworth ; Reinhold, Peterson et leurs collaborateurs ; Trevett, Nelson et Long.

a) Voies d'Absorption de la Sulfadiazine :

. La voie orale est d'utilisation courante et donne une absorption facile après ingestion.

. La Sulfadiazine s'administre également par voie parentérale sous forme de son sel sodique et l'on utilise les concentrations de :
— 0,5 % pour la voie sous-cutanée
— 5 % pour la voie intra-veineuse

. La voie rectale a été abandonnée, l'absorption, au niveau de la muqueuse rectale, donnant une concentration sanguine pratiquement nulle vis-à-vis des doses de sulfadiazine employées.

b) Concentration Sanguine :

. La Sulfadiazine permet, à doses buccales égales, d'obtenir un taux de sulfamidémie nettement supérieur à celui réalisé avec les autres dérivés sulfamidés.

Après administration de 50 centigrammes de sulfadiazine toutes les 2 heures, on obtient au bout de trois à cinq heures, une concentration supérieure à 18 mg pour 100 cc.

. La Sulfadiazine donne également une concentration sanguine plus durable.

. Il faut cependant signaler que l'absorption de la sulfadiazine semble plus lente que celle de la Thiazomide ou du Dagenan :

C'est ainsi que, si l'on utilise la voie orale, il faut attendre près de 6 heures pour voir la sulfamidémie atteindre son taux maximum :

C'est cette constatation qui milite en faveur de l'administration, dans les infections très graves, d'une première dose par voie intra-veineuse, cette dernière permettant naturellement d'atteindre presque immédiatement le taux de sulfamidémie maximum.

. Enfin, signalons que l'acétylation de la sulfadiazine dans le sang circulant est relativement faible, ne représentant que le 1/10e de la quantité totale de sulfadiazine en circulation, alors que, pour le Dagenan par exemple, la fraction acétylée dans le sang est égale à la fraction libre.

c) Excrétion Rénale de la Sulfadiazine :

Le fait que la sulfadiazine permet d'obtenir un taux de sulfamidémie plus durable est le corollaire, la conséquence d'une élimination rénale plus lente de ce médicament :

En gros, après ingestion d'une dose unique de 5 grammes :
50 % sont éliminés dans les premières 24 h.
75 % de la totalité sont excrétés en 72 h.

Il faut près de 5 jours pour que la totalité de la dose ingérée soit éliminée par les urines.

L'acétylation de la sulfadiazine dans les urines étant peu importante et son dérivé acétylé étant plus soluble que les dérivés correspondants des autres sulfamidés, on conçoit assez facilement que ce médicament donne moins de complications urinaires que ses aînés.

d) Diffusion de la Sulfadiazine dans les Humeurs :

Les taux de sulfadiazine atteints dans le Liquide Céphalo-rachidien et les cavités pleurales ou articulaires, sont égaux ou même supérieurs aux taux de concentration sanguine :

Ceci nous explique d'avance les succès que nous sommes en droit d'espérer de la sulfadiazine dans le traitement des méningites.

POSOLOGIE GENERALE :

La Sulfadiazine est spécialisée en France sous le nom d' « Adiazine Théraplix » :

Elle se présente sous la forme de comprimés à 0 gr. 50 : C'est le traitement « per os » qui est, en effet, utilisé dans la majorité des cas.

La dose initiale varie de 2 à 4 grammes chez l'adulte suivant la gravité de l'affection causale, de 0 gr, 50 à 3 grammes chez l'enfant suivant l'âge.

La dose d'entretien pendant les trois premiers jours, varie de 0 gr, 25 à 1 gramme toutes les quatre heures.

Les jours suivants, la sulfadiazine sera donnée à doses dégressives.

Toutes les fois que cela est possible, il sera utile de doser régulièrement la sulfamidémie :

Selon A. ABAZA, il est dangereux de dépasser une sulfamidémie de 20 milligrammes par 100 cc. de sang.

INCIDENTS et ACCIDENTS :

Dans l'ensemble, le pourcentage des incidents et accidents dûs à la Sulfadiazine, est nettement inférieur à celui des accidents observés avec les autres sulfamidés :

Il n'en reste pas moins vrai que l'on peut voir survenir, au cours ou à la suite de la cure, une série de complications au tout premier rang desquelles se placent celles que l'on observe au niveau de l'appareil urinaire :

Nous allons les passer successivement en revue :

a) Accidents Rénaux :

Ils représentent près des 3/4 des incidents et accidents rencontrés .

A leur origine, se trouve un facteur mécanique :

Il y aurait précipitation de la sulfadiazine et surtout de son dérivé acétylé au niveau des différentes parties de l'appareil rénal, cet accident, purement mécanique au début, se compliquant par la suite de lésions dégénératives :

L'extrême disproportion des doses de médicament administrées, à la suite desquelles ils ont vu survenir des accidents, ont conduit les auteurs américains à envisager une sensibilité particulière de certains individus :

Il est évident que ces accidents surviennent, de préférence, chez les sujets présentant des altérations antérieures de la fonction rénale :

C'est dire que chez eux, la sulfamidothérapie ne devra être utilisée qu'à bon escient et devra entraîner une surveillance clinique très attentive du malade :

Le pourcentage des complications urinaires augmente dans de fortes proportions dès que l'on utilise la voie intra-veineuse (Plummer et Wheeler).

Il diminue nettement si l'on observe les quelques règles que nous avons énoncées dans le chapitre premier, à savoir :

. Boissons Abondantes

. Bicarbonate de Soude (autant de grammes que de sulfadiazine).

Ces accidents rénaux sont de deux ordres :

— Accidents Mineurs ou « d'Alarme » :

. Diminution de la Diurése aboutissant à une oligurie plus ou moins marquée : Elle nécessite simplement une surveillance plus attentive du malade, des boissons abondantes, la mesure quotidienne de la Diurèse.

. Modifications de la Cytologie Urinaire :

Cylindres, Hématuries Microscopiques : Leur constatation doit faire redouter l'apparition des accidents majeurs et inciter à une extrême prudence.

. Augmentation du Taux de l'Azotémie.

— *Accidents Majeurs :*

Ils sont au nombre de deux :

. Hématurie Macroscopique :

Elle commande l'arrêt immédiat de la thérapeutique par la sulfadiazine.

. Anurie :

Elle représente l'accident le plus grave de conséquences, pouvant, dans certains cas, entraîner la mort :

Outre la cessation immédiate de la sulfamidothérapie, elle commande la mise en œuvre d'une thérapeutique intensive :

Boissons très abondantes, Sérum Glucosé intra-veineux, infiltration novocaïnique des pédicules rénaux (Pr. Chauvin), injection intra-veineuse de novocaïne :

Si échec au bout de deux à trois jours, recourir sans hésitation à la décapsulation rénale ou à la néphrostomie dans les cas désespérés.

b) Accidents Sanguins :

Ils sont plus rares et moins graves qu'avec les autres dérivés sulfamidés :

Aux doses thérapeutiques, la sulfadiazine n'entraîne normalement pas de modifications de la formule sanguine :

Nous rappellerons, toutefois, l'intérêt qu'il y a à interroger systématiquement cette dernière afin de pouvoir remédier aux accidents, dès le début, par les transfusions, les nucléotides de pentoses, l'hépatothérapie.

c) Accidents Divers :

— Céphalée :

Nous l'avons observée chez un de nos malades atteint d'abcès du poumon et chez lequel la sulfadiazine n'a d'ailleurs déterminé aucune amélioration (Observation N° 20) .

— Cyanose :

Elle n'a pas été signalée.

— Asthénie :

La sulfadiazine ne détermine, en général, pas d'asthénie.

— Anorexie, Nausées, Vomissements :

Il est rare que leur intensité empêche la poursuite du traitement : R. Lescaille signale cependant un cas d'intolérance absolue où même la voie parentérale déclenchait des vomissements incoercibles :

Le repos au lit des malades, l'administration d'eau bicarbonatée et de Vitamine PP évitent en général l'apparition de ces incidents.

— Accidents Nerveux :

Personnellement, nous ne les avons jamais observés.

L'américain Flippin rapporte 4 cas de psychose médicamenteuse.

R. Lescaille relate au deuxième jour d'une cure sulfamidée intense, des phénomènes d'obnubilation avec troubles de la parole :

Ces troubles se dissipent, en général, assez rapidement à la suite de la suspension du médicament.

d) Manifestations Multiples d'Intolérance :

Chez une de nos malades atteinte d'endocardite maligne Type Jaccoud-Osler (Service de Mr. le Pr. POINSO), nous avons pu observer de multiples manifestations d'intolérance :

Cette femme, Mme R. Joséphine, 40 ans, ne supportant pas le sulfathiazol qui déterminait chez elle une hyperthermie accompagnée de palpitations, d'une douleur pré-cordiale et d'une sensation subjective d'étouffement, nous lui avons administré de la Sulfadiazine, ayant pu apprécier, chez la presque totalité de nos malades, la bonne tolérance du médicament :

Du 22 Novembre au 25 Novembre 1945, la malade reçoit une dose quotidienne de 6 grammes de sulfadiazine :

Sa température, qui oscillait régulièrement jusque là de 36° 8 à 37° 3, monte brusquement à 40° le 26 au matin, en même temps qu'apparaissent :

. Un érythème polymorphe localisé principalement au niveau du cou, de la face et de la poitrine

. Une douleur pré-cordiale marquée et une sensation d'étouffement identiques à celles accusées lors de la cure par le 2050 RP :

La sulfamidothérapie est immédiatement arrêtée et l'on assiste à la disparition rapide de ces phénomènes.

Un nouvel essai de thérapeutique par la Sulfadiazine est tenté le 8 Janvier 1946 :

La malade devait prendre, dans la journée, 6 grammes de médicament :

Or, vers le milieu de la journée, alors qu'elle avait absorbé seulement 3 grammes de sulfadiazine, les troubles signalés plus haut font leur apparition :

. La cure est aussitôt suspendue

. Le soir même, la température est à 40° : elle se maintient au-dessus de 38° le lendemain ; le surlendemain, tout est redevenu normal :

. Les examens sanguins pratiqués aussitôt n'ont révélé aucune modification de la formule.

La sulfamidothérapie a été définitivement suspendue chez cette malade qui est soumise depuis à une Penicillothérapie très intensive (ayant reçu au mois de Mai 1946, plus de 50.000.000 d'unités Oxford).

R. LESCAILLE rattache cette pyrexie médicamenteuse consécutive à l'absorption de sulfadiazine, à une action toxique du médicament sur les centres régulateurs thermiques sous-thalamiques.

2. LES DERIVES METHYLES DE LA SULFADIAZINE

— a) la sulfamethyldiazine :

Les progrès très appréciables réalisés dans le domaine de la sulfamidothérapie par la découverte et l'application à la thérapeutique humaine de la Sulfadiazine, ont poussé les chercheurs à essayer de réaliser, à partir de cette dernière, des dérivés d'action sensiblement égale, mais ne présentant pas l'inconvénient d'être peu solubles, ce défaut de solubilité étant la source de la plupart des complications observées au niveau de l'appareil urinaire :

C'est à leur « soif du mieux » que nous devons d'avoir enrichi la famille des sulfamidés, de deux corps nouveaux : Les dérivés mono-méthylé et di-méthylé de la sulfadiazine.

C'est le premier de ces corps qui nous retiendra surtout, vu que son emploi est, à l'heure actuelle, pratiquement généralisé en France.

La Sulfaméthyldiazine est le dérivé mono-méthylé du 2-(p. aminobenzène-sulfonamido)-pyridine :

Cette substance a été découverte en 1940 aux Etats-Unis par ROBLIN et ses collaborateurs :

Elle reçu dans ce pays, le nom de Sulfamerazine.

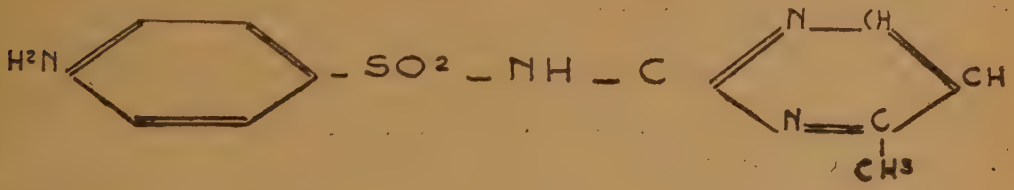
En France, cette Sulfamerazine a été spécialisée et proposée à l'expérimentation clinique par les Laboratoires Rhône-Poulenc sous le n° 2632 RP et sous le nom de « Sumédine » :

Nous nous proposons, dans les lignes qui suivent, d'exposer les résultats des recherches conduites, tant sur le plan expérimental que dans le domaine clinique, sur ce nouveau corps.

CONSTITUTION CHIMIQUE :

Le 2632 RP ou « Sumédine » est le p. aminobenzène-sulfonyl-(amino-2-méthyl-4-pyrimidine).

Sa formule développée est :



PROPRIETES PHYSIQUES :

La Sumédine se présente sous la forme d'une poudre blanche, inodore, légèrement amère :

Sa solubilité dans l'eau est de 0 gr. 36 pour 1000 à 37° :
Elle est donc légèrement inférieure à celle de la Sulfapyridine (693 MB) qui est de

0 gr, 45 pour 1000 dans les mêmes conditions de température, et très nettement inférieure à celle du Sulfathiazol (2099 RP) qui atteint 0 gr. 91 pour 1.000.

Néanmoins ,la solubilité de la Sulfaméthyldiazine, de même que celle de son dérivé acétylé, est très supérieure à celle de la sulfadiazine simple et de son dérivé acétylé.

Le 2632 RP est soluble au 1/10 dans la Soude N/2 et dans l'acide chlorhydrique 2 N.

Il donne des solutions sodiques à 25 % de pH égal à 10,0.

Il doit renfermer un taux d'azote de 21, 2 %.

ETUDE EXPERIMENTALE :

. *Activité Anti-Bactérienne :*

— L'activité « in vitro » est nette sur Protéus Vulgaris et B. Coli à des concentrations de 1/500.000.

— L'action Bactériostatique sur les germes tels que le Staphylocoque, le Streptocoque et le Pneumocoque est marquée, sans toutefois se révéler supérieure à celle des autres corps sulfamidés.

— « In Vivo », l'activité du 2632 RP a été plus spécialement étudiée chez la Souris :

Cette activité se révèle nettement plus intense qu'in vitro :

. Dans l'infection streptococcique, après inoculation intra-péritonéale, l'absorption de 10 mg, le premier jour et le lendemain de l'injection, permet la survie de la presque totalité des animaux (90 %) ; alors qu'à la même dose, le para-amino-benzène-sulfamide ne permet qu'une survie de 10 %.

. Dans l'infection pneumococcique, les mêmes doses de Sumédine assurent une protection efficace du 1/3 des animaux d'expérience, le 693 MB (Sulfapyridine) se révélant, dans les mêmes conditions et aux mêmes doses, totalement inactif.

. *Absorption :*

Elle a été particulièrement étudiée en Amérique par Welch et ses collaborateurs, en France par M. Durel et Mlle Allinne (1944) :

Le fait essentiel qui découle de leurs travaux est que le médicament absorbé « per os » apparaît plus rapidement dans le sang que ne le faisait la sulfadiazine et y détermine des taux de sulfamidémie très nettement supérieurs :

Après ingestion d'une dose unique chez la Souris et le Chien, la concentration maxima est atteinte dès la quatrième heure, puis le taux baisse lentement, le 2632 RP étant encore décelable au bout de la 30e heure.

. *Diffusion dans les Humeurs :*

La Sumédine franchit rapidement la barrière hémato-encéphalique et atteint au bout de 6 heures dans le liquide céphalo-rachidien, un taux à peine inférieur à celui du sang.

. *Toxicité :*

La toxicité expérimentale de la sulfaméthyldiazine est faible, nettement inférieure à celle des sulfamidés classiques (Thiazomide, Dagénan, 1162 F) et à celle de la sulfadiazine simple non méthylée :

A titre indicatif, nous citerons les chiffres suivants :

La dose léthale, pour une souris de 20 grammes après injection sous-cutanée de la solution sodique, est de :

. 25 mg., soit 1 gr, 25 par kilo pour le 2632 RP
. 15 à 20 mg., soit 0 gr. 75 à 1 gramme par kilo pour le dérivé non méthylé.

ETUDE PHARMACODYNAMIQUE chez l'HOMME :

Les résultats de cette étude sont, en gros, comparables à ceux obtenus par la sulfadiazine, le 2632 RP confirmant, chez l'homme, dans leurs grandes lignes, les différentes observations faites chez les animaux d'expérience :

. *Absorption :*

Elle est encore plus rapide que celle de la sulfadiazine, permettant d'obtenir un taux de sulfamidémie plus élevé qu'avec cette dernière :

En gros, GOODWIN et ses collaborateurs ont montré qu'après absorption per os d'une dose unique de 5 grammes, on obtenait, au bout de 24 heures, une concentration dans les humeurs double de celle réalisée par le dérivé non méthylé aux mêmes doses.

La courbe de passage dans le sang du 2632 RP a un aspect très particulier car, si la sulfamidémie est d'emblée élevée, elle se maintient longtemps à son niveau initial, dessinant un plateau lentement descendant :

Ainsi, l'ingestion de 2 grammes de Sumédine permet de retrouver à la cinquième heure 4 milligrammes de médicament pour 100 cm3 de sang, ce qui est encore le chiffre de la 12e heure.

Après administration répétée au cours de la journée, le produit ne s'éliminant pas vite du sang, chaque nouvelle ingestion rehausse le taux de sulfamidémie, ce qui permet d'atteindre des taux de concentration sanguine jamais obtenus avec les autres sulfamides.

. *Elimination :*

L'élimination urinaire du 2632 RP est plus lente que celle de la sulfadiazine :

La sulfaméthyldiazine n'atteint par suite pas dans l'urine une concentration élevée :

Sa forme acétylée étant en outre relativement soluble, on conçoit que ce médicament doive donner moins de complications rénales que ses aînés.

L'acétylation du 2632 RP est d'ailleurs faible :

Dans le sang, une fraction minime se retrouve sous forme conjuguée.

Dans l'urine, la forme acétylée ne représente environ que 20% de l'élimination totale.

POSOLOGIE GENERALE de la SUMEDINE :

Le 2632 RP est présenté par les Laboratoires Rhône-Poulenc sous deux formes répondant aux deux voies d'administration buccale et parentérale :

a) *Comprimés* dosés à 0 gr, 50 de produit actif : C'est la « Sumédine ».

(Signalons que, plus récemment, les Laboratoires Rhône-Poulenc ont préparé une sumédine bicarbonatée).

b) *Ampoules* de 5 cc contenant une solution sodique de 20 % :

Chaque ampoule contient donc 1 gramme de produit actif.

Signalons d'ores et déjà, que ces ampoules sont destinées uniquement à l'administration sous forme d'injections intra-musculaires profondes ou endo-veineuses, LA VOIE INTRA-RACHIDIENNE ETANT FORMELLEMENT PROSCRITE EN RAISON DE L'ALCALINITE DE LA SOLUTION.

Dans la majorité des cas, on utilise la voie buccale :

Le 2632 RP est très bien toléré par les voies digestives, ce qui rend possible l'emploi de posologies massives :

A titre d'exemple, nous signalerons l'observation de Méningite à Pneumocoques rapportée par De Gennes et Mahoudeau à la Société Médicale des Hôpitaux de Paris le 19 Janvier 1945 et qui nécessita, pour obtenir la guérison, des doses énormes de médicament (544 grammes en 2 mois).

Toutefois, de telles doses ne sont justifiées que par des indications bien définies, et, en pratique, surtout chez des malades qui, pour une raison ou pour une autre, ne peuvent faire l'objet d'une surveillance médicale constante, on devra, pour administrer le 2632 RP à bon escient en fonction de la gravité de l'infection et pour parer à la survenue toujours possible d'accidents, utiliser ce médicament selon deux modalités bien distinctes :

— *Dans les cas ordinaires*, où l'on veut profiter de la puissance d'action de la sulfaméthyldiazine et en même temps de sa bonne tolérance (pneumonies, infections diverses : Staphylococcies, Streptococcies sans signes de gravité extrême), on peut se contenter de petites doses puisque ces dernières déterminent un taux de concentration sanguine important et suffisent le plus souvent à assurer le succès thérapeutique :

On donnera, par exemple, des doses quotidiennes de début de 5 grammes environ, réparties en 3 ou 4 prises dans la journée (il semble, en effet, que le phénomène du « creux de la nuit » pendant lequel on assiste à une diminution du taux de la sulfamidémie, soit moins à craindre qu'avec le 2090 RP).

Dans l'immense majorité des cas, avec cette posologie relativement faible de la sumédine, on jugulera sans crainte d'incidents les affections qui sont habituellement sensibles à la sulfamidothérapie.

— *Dans les cas graves*, et plus particulièrement dans les affections sur lesquelles les sulfamidés employés jusqu'ici n'avaient aucune influence, on administrera SOUS SURVEILLANCE MEDICALE CONSTANTE des doses importantes de médicament :

C'est ainsi que l'on peut administrer 15 grammes et plus, par jour, de Sumédine; on atteint alors, tant dans le sang que dans le liquide céphalo-rachidien les chiffres qui n'avaient encore jamais été obtenus jusqu'ici, permettant le succès de la thérapeutique sulfamidée dans des cas où jusqu'alors on ne voyait pas survenir la guérison.

Nous ne ferons que rappeler la nécessité de faire boire abondamment les malades et d'accompagner chaque prise de comprimés, de l'absorption d'un verre de boisson alcaline (eau bicarbonatée).

Nous avons de même remarqué, que l'absorption de Vitamine PP amenait la disparition ou évitait l'apparition de certains phénomènes mineurs d'intolérance :

— Chez l'Enfant, dans les cas ordinaires, on pourra prendre comme base, les posologies suivantes :

Nourrissons : 1 gramme par jour
1 à 2 ans : 1 gramme à 1 gr, 50
5 ans : 2 à 3 grammes
10 ans : 3 à 4 grammes

Il reste entendu que, dans les cas d'exception, la posologie doit être réglée pour chaque malade selon la gravité de l'infection et selon l'âge.

Dans les cas graves, on peut être amené à dépasser 0 gr, 30 par kilo de poids.

Un grand nombre de nos observations sont relatives à l'administration de Sumédine chez des enfants et ceux-ci ont toujours fait preuve vis-à-vis du médicament d'une tolérance parfaite.

— *La Forme Injectable* (*Solumédine*) réalise un simple adjuvant de la thérapeutique par la sulfaméthyldiazine, l'administration « per os » se révélant suffisante dans l'immense majorité des cas :

Elle n'a d'intérêt réel que lorsqu'il faut agir très vite ou lorsqu'il est véritablement impossible de recourir à la voie buccale, par suite par exemple d'une intolérance digestive absolue (fait que nous n'avons personnellement jamais observé).

Les ampoules seront administrées par voie intra-musculaire profonde ou endo-veineuse (le produit étant dans ce cas injecté très lentement ou après dilution dans de l'eau bi-distillée).

Par voie intra-musculaire, on pourra injecter de 4 à 6 grammes de Solumédine par jour (soit 4 à 6 ampoules).

Par voie veineuse lente (les intillations intra-veineuses continues ont été employées en Amérique dans le traitement de l'endocardite infectieuse), on peut atteindre ou même dépasser 10 grammes.

Personnellement, nous n'avons jamais employé, ni la voie intra-musculaire ni la voie endo-veineuse.

Enfin, nous voudrions rappeler une fois de plus les véritables « désastres » consécutifs à l'utilisation de la voie intra-rachidienne qui est à proscrire formellement :

Dans les cas de méningites graves, l'association de Sumédine « per os » et de Soluseptoplix par voie intra-rachidienne pourra être utilisée avec succès.

INCIDENTS ET ACCIDENTS :

Ils sont en gros les mêmes que ceux observés avec la sulfadiazine :

D'après les statistiques des auteurs américains, le pourcentage n'est pas moins élevé, mais les accidents signalés sont de gravité moindre :

Il n'y a aucun cas publié d'accident dû à la thérapeutique par la sulfadiazine et ayant entraîné la mort.

Leur symptomatologie et leur traitement sont absolument identiques à celui des incidents et accidents dûs au dérivé non méthylé que nous avons envisagé dans le précédent chapitre.

b) la sulfadiméthyldiazine

La sulfadiméthyldiazine est le dérivé di-méthylé de la sulfadiazine, de la même manière que la Sumédine en est le dérivé mono-méthylé :

Ce corps, découvert par MARTIN et ROSE, a été étudié d'abord en Grande-Bretagne et il a reçu dans les pays anglo-saxons la dénomination de Sulfaméthazine :

C'est la 2-Sulfonamido-4, 6-diméthyl pyrimidine.

Si ce corps présente l'avantage d'être plus soluble que la sulfaméthyldiazine, il a par contre un triple désavantage :

. Pour des doses identiques, il donne chez des sujets différents des taux de sulfamidémie très variables, ainsi que l'ont montré MACARTNEY et ses collaborateurs.

. Son excrétion urinaire est plus rapide que celle du 2632 RP.

. Son acétylation excessive dans l'urine peut aboutir à une cristallisation au niveau de l'appareil urinaire. (Mc DERMOTT) .

La Sulfadiméthyldiazine a été étudiée par les Laboratoires Rhône-Poulenc sous le numéro 2633 RP :

Elle n'a pas été livrée en France, à notre connaissance, à l'expérimentation clinique.

Sa toxicité expérimentale, sensiblement égale à celle du dérivé non méthylé (2616 RP), se révèle nettement supérieure à celle de la Sumédine :

La dose léthale pour une souris de 20 grammes après injection sous-cutanée de la solution sodique est en effet de :

15 à 17	milligrammes pour le	2633 RP
15	« «	2616 RP
25	« «	2632 RP

Dans son application à la clinique humaine, la sulfadiméthyldiazine serait, pour A. ABAZA qui a si bien analysé et synthétisé les travaux des auteurs anglo-saxons, plus particulièrement indiquée dans le traitement des infections de la première enfance d'origine pneumococcique.

Les incidents et accidents qu'elle détermine sont du même ordre que ceux que nous avons signalé précédemment.

CHAPITRE III

Indications Cliniques et Résultats Thérapeutiques des Sulfadiazines

A. DANS LES MENINGITES

I) Méningites à meningocoques

Les sulfadiazines donnent des résultats brillants dans les cas de méningites cérébro-spinales :

Etudiant une statistique américaine portant sur 2.335 cas, A. ABAZA relève une mortalité globale extrêmement basse, égale à 3, 6 %.

En France, nous citerons parmi tant d'autres les observations publiées par Blechmann et Cazes ; De Gennes, Mahoudeau, Laroche et Courjaret.

Nous allons rapporter ci-dessous cinq observations de méningites à meningocoques.

— OBSERVATION N° 1 —

Méningite à Liquide Clair avec Purpura
(Méningococcie vraisemblable)
(Service de M. le Pr. POINSO)

N. Serge, âgé de six ans, entre dans le service le 29 Mars 1945 :

Début brusque la veille par céphalée, frissons, vomissements abondants :

Le matin de l'entrée à l'hôpital : Hyperthermie à 40°, nausées sans vomissements :

A l'examen :

Raie méningite, Signe de Kernig, Raideur de la nuque
Réflexes rotuliens difficiles à obtenir à gauche, normaux à droite.
Sensibilité normale.
Nombreuses taches purpuriques sur le cou et la cuisse.
Langue sale ; Foie et Rate normaux.
A l'examen des autres appareils, rien à signaler.

La Ponction Lombaire donne issue à un liquide hypertendu, mais clair : Pas de germes à l'examen.

Traitement :

29 Mars : Sulfadiazine per os : 1 gr, 50 + Soluseptoplix intra-rachidien.
30 Mars : Sulfadiazine : 1 gr, 50 + Soluseptoplix intra-rachidien.
Les jours suivants : Sulfadiazine seule :

Dose totale de médicament : 7 gr, 50

Le 4 Avril, il persiste seulement une légère raideur de la nuque.
Le 12 Avril, quitte le service, guéri.

— OBSERVATION N° 2 —

. Méningite Cérébro-Spinale à Méningocoques .
chez un nourrisson
(Service de M. le Pr. POINSO)

B. Marthe, âgée de 6 mois et demi, entre à l'hôpital le 19 Octobre 1945 pour « bronchite et réaction méningée » :

Anorexie, constipation, pas de vomissements
Température oscillant depuis 8 jours entre 38° et 39°
Herpès Labial
Légère raideur de la nuque
Pas de tension de la fontanelle
La Ponction Lombaire ramène un liquide hypotendu et purulent
Examen Bactériologique : Méningocoque
Albumine : 2 grammes par litre

Traitement :

Le 1er jour : Sumédine : 2 gr. + 10 cc. Soluseptoplix I-R
Le 2e jour : « « + 5 cc. « «
Examen du L.C.R. le 21 : Pas de germes.

Les jours suivants :

Sumédine : 2 — 1, 50 — 1 — 1 — 0, 50 — 0, 50
Dose totale de Sumédine : 10 gr, 50
Examen de L.C.R. le 23 Octobre :
22 éléments/mm3
Albumine : 0, 80 par litre
Pas de germes à l'examen et culture stérile.

Sort le 4 Novembre 1945 guérie, 17 jours après son entrée dans le service.

— OBSERVATION N° 3 —

. Méningite Cérébro-Spinale Méningococcique .
(Service de Mr le Dr RAYBAUD)

B. Yves 21 mois, entre dans le service le 8 Décembre 1945 pour « syndrome méningé » :

A l'examen :

Prostation, Raideur de la nuque, Kernig
Enfant contracturé, Réflexes vifs
Babinsky bilatéral

La Ponction Lombaire ramène un liquide trouble et légèrement xantochromique :
A l'examen de ce liquide :

Méningocoques type A

Polynucléaires altérés

Albumine : 0, 80

Traitement :

Le 1er jour : Sumédine 4 grammes

Le 2e jour : Sumédine 3 gr. + Soluseptoplix 20 cc. I-R

Les 3 jours suivants : Sumédine 4 grammes

Les 6 jours suivants : Sumédine 3 grammes

Dose totale de Sumédine : 37 grammes en 11 jours.

Examens du L.C.R. :

Le 11 Décembre :

Trouble. Présence abondante de sang
Pas de germes à l'examen direct. Culture stérile

Le 18 Décembre :

Cytologie : 21 éléments/mm3 : Lymphocytose pure
Pas de germes.

Quitte le service guéri le 21 Décembre 1945.

OBSERVATION N° 4

Méningite Cérébro-Spinale Méningococcique
(Service de Mr le Dr RAYBAUD)

H. Reine, 14 ans, est envoyée à l'hôpital par son médecin pour « syndrome méningé » le 10 Décembre 1945 :

Du 2 au 10 : Rhino-pharyngite

Le 8, hyperthermie à 38° avec vomissements, convulsions et céphalée intense

Le 9, vomissements continuels et hyperthermie à 39°.

A l'examen, on retrouve les signes de la série méningée :

Raideur de la nuque, Kernig
Douleur à la pjression des globes oculaires
Lasègue douloureux
Motricité et Sensibilité normales
Réflexes rotuliens et achiléens très vifs.

Examen du Liquide Céphalo-Rachidien :

Cytologie : Pus fibrineux ; polynucléaires pour la plupart lysés
Albumine : 4 grammes par litre
Chlorures : 6 gr, 95 par litre

Examen Direct : Diplocoques extra-cellulaires

Culture : Méningocoques de type « A ».

Traitement :

Reçoit en 14 jours 140 grammes de Sumédine :

16 grammes le 1 r jour

12 grammes par jour les jours suivants

Le médicament est parfaitement bien toléré.

Le 17 Décembre 1945 :

Examen Clinique :

Plus de raideur de la nuque
Plus de Kernig
Lasègue légèrement douloureux
Réflexe cutané plantaire en flexion
Pas de paralysie oculaire

Examen du Liquide Céphalo-Rachidien :

Cytologie : 47 éléments/mm3 (96 % de lymphocytes + 4 % de cellules histiocytaires)
Albumine : 0 gr, 50 par litre
Chlorures : 7 gr, 25 par litre
Glucose : 0 gr, 25 par litre
Pas de germes à l'examen direct.

Le 22 Décembre : Examen de L.C.R. :

Cytologie : 20 éléments
Albumine : 0, 20
Glucose : 0, 55
Pas de germes.

Le 24 Décembre, clocher thermique à 40° :

Injection intra-rachidienne de 20.000 unités Oxford de Pénicilline :

La température redescend immédiatement à la normale et s'y maintient.

Sort guérie le 5 janvier 1946.

— OBSERVATION N° 5 —

Méningite Aigue Cérébro-Spinale à Méningocoques
Forme Hémiplégique avec Coma
(Service de Mr le Dr RAYBAUD)

La jeune T. Irène, 21 mois, entre dans le service le 24 Novembre 1945 :

Début brusque la veille au soir à 17 heures par agitation, contractures spasmodiques des membres supérieur et inférieur droits, nystagmus vertical, puis coma.

Dans la journée, l'enfant avait présenté des vomissements et une émission de selles spontanée.

A l'examen :

Agitation vive, gémissements
Mouvements carphologiques des membres gauches
Réflexes achiléens et rotuliens conservés, plus vifs du côté droit
Le réflexe cutané plantaire se fait en flexion à gauche et en extension à droite
Parésie du côté droit ; membre inférieur en flexion ; pied en équin.
Motricité conservée du côté gauche
Sensibilité difficile à explorer
Raideur de la nuque ; Kernig ; Lasègue douloureux
L'enfant paraît effectuer continuellement des mouvements de déglutition
Taches purpuriques sur l'abdomen et les cuisses

Examen du Liquide Céphalo-Rachidien :

Cytologie : 50 % de polynucléaires + 50 % de cellules macrophagiques et histiocytaires

Bactériologie :

Diplocoques gram négatif extra- et intra-cellulaires.

Traitement :

Les 3 premiers jours : Thiazomide 1 gramme + Soludagénan 2 ampoules
Le 3e jour au soir, la température montant à 39°,
on fait jusqu'au 6e jour, c'est-à-dire pendant 3 jours, 100.000 unités par jour de Pénicilline intra-musculaire.

Du 6e au 8e jour, Pénicilline intra-rachidienne :
70.000 unités par jour.

A partir du 9e jour, on associe à la Pénicilline intra-rachidienne la Sumédine per os :

2 grammes, 50 pendant 3 jours
puis, 2 grammes pendant 2 jours
jusqu'au 7 Décembre.

A partir de cette date, les recherches de germes dans le L.C.R. resteront négatives.

Le 12 Décembre, flexion spontanée de la jambe sur la cuisse et de la cuisse sur le bassin.

Progrès considérables ; température normale.

Du 15 au 19 Décembre, séances d'ionisation iodée trans-cérébrale.

Sort guérie le 17 Janvier 1946

L'enfant a reçu au total :

3 grammes de 2090 RP
11 gr, 50 de Sumédine
690.000 unités de Pénicilline.

2) Méningites à pneumocoques

Comme avec les autres dérivés sulfamidés, les résultats donnés par la sulfadiazine ou son dérivé méthylé dans les cas de méningites pneumococciques sont assez décevants, les échecs l'emportant souvent sur les succès :

Néanmoins, plusieurs cas de guérison ont été rapportés par MM. De Gennes, Mahoudeau, Chartrain et Basset ; Martin, Sureau, Boucart et Babouot.

Nous rapportons ci-dessous 3 observations de méningites à pneumocoques dans lesquelles on a associé le traitement par la Sulfadiazine et la Pénicillothérapie :

Dans la première de ces observations, la guérison de la malade a été obtenue.

Dans les deux autres, la mort a été la terminaison de l'affection.

— OBSERVATION N° 6 —

Méningite à Pneumocoques
(Service de M. le Dr. A. RAYBAUD)

A Adrienne, 13 ans et demi, entre dans le service le 19 Décembre 1945 :

Le médecin traitant, ayant diagnostiqué la veille une méningite, avait mis en œuvre immédiatement un traitement par la Sulfadiazine :

L'enfant avait déjà reçu 5 gr, 50 de ce médicament + 2 injections intra-musculaires de Soludagénan lorsque l'examen bactériologique du L.C.R. répondit :

Méningite à *Pneumocoques* ;

Le médecin traitant conseille alors l'admission d'urgence pour Pénicillothérapie.

A l'entrée :

Enfant très abattue, obnubilée
Signes de la série méningée au complet
Motilité et Sensibilité intactes
Hyperesthésie cutanée ; réflectivité diminuée

Le Schéma thérapeutique a été le suivant :

Du 19 au 27 : Pénicilline : 020.000 unités intra-musculaires + 100.000 U.O. en 5 injections intra-rachidiennes

Du 28 Décembre au 5 Janvier : Pénicilline + Sulfadiazine (12 grammes par jour pendant les 4 premiers jours).

Le 9 Janvier 1946, la malade quitte le service guérie :

Il persiste une aréflexie rotulienne bilatérale et un Lasègue à 80°.

— OBSERVATION N° 7 —

Méningite Aigüe à Pneumocoques
(Service de M. le Dr. A. RAYBAUD)

L. Daniel, 7 mois, entre dans le service pour syndrome méningé :

A l'examen :

Très légère raideur de la nuque, Kernig
Fontanelle très tendue.

L'examen bactériologique après Ponction Lombaire et Ponction Ventriculaire ne permet pas de mettre le germe en évidence.

Thérapeutique :

Sulfadiazine: 3 grammes par jour pendant 5 jours + 1 ampoule de Dagénan intra-musculaire.

Echec total de la Sulfamidothérapie.

Mise en œuvre de la Pénicillothérapie :

100.000 unités/24 heures :
60.000 intra-musculaires + 40.000 intra-rachidiennes.

Le 29 au matin, la culture du Liquide Céphalo-Rachidien révèle : « Probabilité de Pneumocoques ; inoculation à la Souris en cours ».

Le 30, on reçoit le résultat de l'inoculation à la Souris :

« Mort au bout de 18 heures. Autopsie. Ponction Péricardique. Identification d'un Pneumocoque ».

Mort du petit malade le 26 Février après échec d'une thérapeutique intensive et continue associant :

Pénicillothérapie intra-musculaire et sous-occipitale
Sérum anti-pneumococcique
Hémothérapie
Percortène
Soludagénan intra-musculaire

— OBSERVATION N° 8 —

. Méningite à Pneumocoques .
(Service de M. le Dr. A. RAYBAUD)

J. Michèle, 1 an, entre dans le service le 26 Décembre 1945 pour Méningite à Pneumocoques :

Elle est envoyée par l'hospice d'une ville voisine:

Le début de la maladie remonte au 19 Décembre :

L'enfant a déjà reçu 320.000 unités de Pénicilline en 3 jours par voie intra-musculaire.

A l'examen, on trouve au complet les signes de la série méningée :

Raideur de la nuque, Kernig, Lasègue
Réflexe contro-latéral de Brudzinsky
Cri à la pression des globes oculaires
Raie méningitique.

Examen du Liquide Céphalo-Rachidien :

Pus à Polynucléaires
Albumine : 1 gr, 20 par litre
Chlorures : 6 gr, 75 par litre

Bactériologie :

Examen Direct : Pneumocoques

Culture : Identification d'un Pneumocoque de type II

Une thérapeutique associée : Pénicilline intra-musculaire et intra-rachidienne + Sulfadiazine per os est mise en œuvre

Echec total : Les signes cliniques vont en s'accentuant.

Les 16 et 17 Janvier, Pneumocoques abondants à l'examen direct et après culture dans le L.C.R. et liquide de ponction ventriculaire.

Mort le 19 Janvier

3) Méningites à streptocoques

Des guérisons rapides de méningites streptococciques ont été rapportées par les auteurs américains.

L'observation ci-dessous est celle d'une méningite purulente streptococcique à processus infectieux localisé au niveau de la moëlle cervicale ayant déterminé un syndrome de paralysie avec hypotonie aux membres supérieurs, de paralysie avec hypertonie au niveau des membres inférieurs.

— OBSERVATION N° 9 —

Méningite Purulente Streptococcique
(Service de M. le Pr. POINSO)

B. Raymonde, 3 mois, est envoyée le 15 Mars 1945 par son médecin traitant pour « Syndrome pseudo-parétique des membres supérieurs et inférieurs avec douleur à la mobilisation. Hérédité Syphilitique. Mère bacillaire ».

Examen :

Les membres inférieurs sont en extension et ne se fléchissent pas ; on note à leur niveau une hypertonie musculaire marquée.

Ls réflexes sont normaux ; il n'y a pas de clonus ; le pincement détermine un retrait du membre des deux côtés.

Les mebres supérieurs sont très flasques, complètement parétiques ; les réflexes sont normaux : La sensibilité paraît intacte, mais le pincement ne détermine pas le retrait du membre.

Le psychisme ne paraît pas modifié.

La Ponction lombaire et l'examen du L.C.R. ne donnent aucun renseignement.

Devant la persistance de ce syndrome, qui s'accompagne d'une température oscillant entre 37° et 38°, on pratique une ponction sous-occipitale qui ramène du pus :

Les résultats de l'examen du liquide ainsi retiré donnent :

Examen Direct : Polynucléaires trés altérés
Pus Fibrineux
Streptocoques

Culture : Streptocoques

On met alors en œuvre la thérapeutique sulfamidée :

1er jour :

Sulfadiazine 1 gr. + Soludagénan 1 gr. + Soluseptoplix : 5 cc. sous-occipital

2e jour : —

Sulfadiazine 1 gr. + Soludagénan 1 gr.

3e jour :

Sulfadiazine 1 gr. + Soludagénan 1 gr. + Soluseptoplix : 5 cc. intra-rachidiens

4e et 5e jours :

Sulfadiazine : 1 gramme

6e et 7e jours :

Sulfadiazine : 0 gr, 50

On assiste durant toute cette période à une diminution progressive des phénomènes parétiques.

Les examens pratiqués sur le liquide retiré par ponction sous-occipitale ne permettent plus de mettre les germes en évidence.

Le 29 Mars, la parésie des membres supérieurs a complètement disparu, ainsi que l'hypotonie.

Les membres inférieurs ne sont plus hypertoniques :

Le réflexe cutané plantaire se fait en flexion à droite, en extension à gauche.

La fontanelle est déprimée.

L'enfant est guérie : elle quitte le service, ayant reçu au total 6 grammes de Sulfadiazine.

4) Méningites à Bacilles de Pfeiffer

L'emploi de la sulfadiazine peut, dans une certaine mesure, améliorer le pronostic de cette affection dont on connaît la gravité habituelle.

Les auteurs américains Sako, Steward et Fleet sur 9 cas traités, n'ont eu à déplorer que 2 décès :

Dans plus de la moitié des cas, le succès thérapeutique aurait été obtenu par la sulfadiazine seule, à l'exclusion de toute autre médication.

Dans les autres cas, ces auteurs ont renforcé l'action de la thérapeutique sulfamidée par la sérothérapie.

B. DANS LES STREPTOCOCCIES

Les nombreuses observations rapportées, tant en France qu'à l'étranger, tendent à prouver la supériorité très nette des sulfadiazines sur les autres dérivés sulfamidés dans le traitement des différentes manifestations cliniques des streptococcies :

a) Les septicémies à streptocoques.

Nous n'avons pas eu l'occasion personnellement de traiter par la sulfadiazine des cas de septicémies à streptocoques :

L'action du médicament y est indiscutable comme le prouvent les deux observations rapportées par R. LESCAILLE dans sa thèse (Observations N° 2 et 3) :

Dans la première, il a obtenu par la seule sulfamidothérapie (Sulfadiazine per os et Soluseptazine intra-musculaire) la guérison de sa malade :

« Femme de 29 ans. Traitement institué 5 jours après le début des phénomènes cliniques. Hémoculture positive au Streptocoque. La guérison a été obtenue par une dose totale de 150 grammes de 2632 RP administrée en 11 jours (+ 10 injections intra-musculaires de Soluseptazine).

La deuxième observation a trait à un septicémie à Streptocoques Hémolytiques chez une jeune fille de 14 ans :

La sulfamidothérapie par le 2000 RP (6 grammes par jour) associé au Soludagénan intra-musculaire (3 grammes par jour) n'ayant amené qu'une accalmie provisoire, on institue pendant 9 jours, devant une nouvelle recrudescence des phénomènes septicémiques, un traitement au 2632 RP à raison de 12 grammes par jour :

On observe l'amélioration de l'état général : Une hémoculture pratiquée quelques jours plus tard se révèle négative.

La malade quitte le service guérie, ayant reçu au total 108 grammes de Sumédine.

b) Erysipèle.

L'emploi de la sulfadiazine dans le traitement de l'érysipèle a donné aux auteurs américains des résultats brillants :

Dans une statistique de Finland, Peterson et Goodwin rapportée par A. ABAZA, on relève :

50 guérisons
4 rechutes (la guérison ayant d'ailleurs été obtenue par une seconde cure de sulfadiazine)
2 décès chez des malades très âgés.

La chute thermique est très rapide : La dose nécessaire à amener la guérison est en moyenne de 25 grammes.

— OBSERVATION N° 10 —

Erysipèle du Membre Inférieur Gauche chez un nourrisson.
(Service de M. le Pr. POINSO)

B Jacqueline, 6 mois, entre dans le service le 11 Octobre 1945 :

Depuis un mois, l'enfant présentait au niveau de la face externe de la cuisse gauche une petite plaie infectée ainsi que de l'impétigo.

Il y a quatre jours, autour de la plaie, est apparue une plaque rouge, chaude et douloureuse qui a subi un accroissement rapide.

A l'examen, on constate un érysipèle de tout le membre inférieur gauche :

Ce dernier est très œdématié, rouge, chaud et douloureux : On a un bourrelet très net ; pas de ganglions.

La température est à 39°, 6 :

On institue un traitement à la Sumédine, l'enfant absorbant 7 grammes de médicament en 5 jours (2 — 2 — 1 — 1 — 1).

Les 12 et 13 Octobre, on pratique en outre une injection intra-musculaire de 20 cc. de sang maternel.

On assiste dès le 2e jour à une chute brusque de la température :

Le 15 au soir, la guérison est obtenue.

Le 17, l'enfant quitte le service.

— OBSERVATION N° 11 —

. Erythème Scarlatiniforme .
(Service de M. le Pr. POINSO)

C. Renée, 5 ans, entre dans le service le 20 Octobre 1945 au soir :

Le début de l'affection remonte au 17 Octobre :
Brusquement, à cette date, douleur de l'oreille gauche, température à 40°, vomissements.

Ces symptômes persistant sans amélioration depuis 3 jours, son médecin l'envoie à l'hôpital.

A l'examen :

Pas de signes méningés
Gorge rouge ; ganglions sous-maxillaires gauches
Rate percutable sur 3 doigts
Foie débordant de 3 doigts le rebord costal

Eruption érythémateuse couvrant tout le corps, de teinte uniforme, avec des intervalles de peau saine.

Température à 40°, 9

On institue un traitement à la Sumédine pendant 9 jours :

3 — 3 — 2 — 1, 5 — 1, 5 — 1 — 1 — 0, 5 — 0, 5
soit un total de 14 grammes de médicament.

La température tombe le 21 à 39°, 2 puis après un léger clocher à 39°, 7 le 22 au soir, descend brusquement à 36°, 5 le 23 pour se maintenir par la suite normale jusqu'à la sortie de l'enfant.

Le 23, la douleur à la mastoïde a disparu.

Le 24, desquamation par grands lambeaux sur les membres et la face.

Les ganglions sous-maxillaires ont diminué
La rate n'est plus percutable
Le foie déborde de 1 travers de doigt
La gorge est normale.

L'enfant quitte le service le 3 Novembre 1945.

c) Endocardite Maligne à Marche Lente :

Comme tous les autres dérivés sulfamidés, les sulfadiazines sont impuissantes à s'opposer à la marche fatale de l'affection :

Les expérimentations auxquelles les auteurs américains se sont livrés dans ce domaine ne se soldent malheureusement que par des échecs :

Dans certains cas cependant, une sulfamidothérapie intensive a pu déterminer des rémissions donnant l'apparence d'une guérison.

La belle observation de MM. MOUQUIN, MACREZ et ALISON rapportant la guérison d'une septicémie à Streptocoque Viridans grave et prolongée chez un cardiaque représente un succès thérapeutique du 2632 RP sur ce germe.

Chez une de nos malades présentant un syndrome de Jaccoud-Osler, nous n'avons malheureusement pu juger de la valeur thérapeutique de la Sulfadiazine, ce corps (comme d'ailleurs le 2090 RP) déterminant chez elle des manifestations multiples d'intolérance que nous avons relatées plus haut en étudiant les incidents et accidents observés avec la Sulfadiazine.

Nous croyons cependant que l'endocardite maligne à Streptococcus Viridans relève davantage d'une Pénicillothérapie à dosses colossales que de la Sulfamidothérapie.

C. DANS LES STAPHYLOCOCCIES

Les Sulfadiazines ont une action nette à l'égard du Staphylocoque Doré, d'autant plus intéressante que ce germe se montre le plus souvent résisant vis-à-vis des autres corps sulfamidés.

MM. LIEGE et LE LOCH ont obtenu la guérison dans un cas de septicémie à Staphylocoques Dorés compliquée de méningite.

Des résultats très intéressants ont été publiés par les auteurs américains relatifs au traitement d'ostéomyélites chez l'enfant comme chez l'adulte par la sulfadiazine seule.

— OBSERVATION N° 12 —

Staphylococcie à Manifestations Successives :
(Service de M. le Pr. POINSO)

L. René entre dans le service le 2 Février 1946 :
Le début des accidents présentés par le malade paraît remonter au mois d'Août 1940 :

Après une période prodromique marquée par de l'asthénie et une défaillance nette de l'état général ; le malade présente un *furoncle* de la face dorsale du poignet gauche :

L'évolution de cette première manifestation staphylococcique est torpide et dure environ deux mois.

Le 11 Novembre 1940, le malade se sent brusquement fatigué et s'alite :

Température à 40° ; frissons ; céphalée violente

Toux ; expectoration peu abondante

Cet état se maintient sans changement pendant 10 jours :

A ce moment l'expectoration prend brusquement un caractère purulent, et, pendant 10 jours, le malade expectore quotidiennement environ 10 cm3 de pus très épais :

L'examen de crachats révélant une flore microbienne banale (absence de BK) et un séro-diagnostic de Vidal s'étant révélé positif au 1/200e, le malade est soigné jusqu'au 8 janvier 1941 pour « typhoïde » :

L'état général s'aggravant de jour en jour, le médecin traitant fait pratiquer une radio thoracique qui révèle une image de pyo-pneumothorax au niveau de la base droite :

Traitement par transfusions (900 cc au total) + alcool intra-veineux.

Durant l'hiver 1941-1942, le malade accuse une fébricule persistante et 2 crises de « sciatique » à la jambe droite : Au printemps, la température disparaît.

Durant l'été 1942, séjour en Savoie :

Au retour, asthénie marquée, température vespérale à 39° et douleur de l'hémithorax droit :

En décembre 1942, il est envoyé à Briançon pour « Tuberculose Pulmonaire » : Il n'est pas accepté au sanatorium, ce diagnostic étant erroné.

En Février 1943, température et douleurs lombaires :

On porte le diagnostic (exact cette fois) de phlegmon périnéphrétique : Le malade est opéré : La plaie suppure pendant 15 jours : *Une cure sulfamidée par le* 2090 *RP est mal supportée.*

En Juillet 1944, température et douleurs dans la fosse iliaque droite :

Quinze jours après, on incise un phlegmon de la gaine du psoas :

L'incision suppure jusqu'au mois de Novembre.

Dans le cours de l'année 1945, environ tous les deux mois, on assiste à un réveil inflammatoire au niveau de l'incision du phlegmon du psoas :

Température

Signes locaux d'inflammation aiguë aboutissant à la réouverture spontanée de l'incision, suivie de suppuration abondante pendant 5 jours (après quoi la plaie se ferme).

Le malade est hospitalisé dans le service le 2 Février 1946 pour « douleurs rhumatismales » au niveau de la fesse et de la face antérieure de la cuisse droites.

Le BW est négatif

L'azotémie est à 0 gr, 45

La tension artérielle est normale

La percuti est légèrement positive

Ni sucre, ni albumine dans les urines

L'examen clinique des différents appareils est entièrement négatif.

A l'examen :

Cuisse droite fléchie sur le bassin : Sa flexion active ou passive détermine une vive douleur au niveau de la fosse illiaque droite.

Douleur aux points sciatiques fessiers, fémoraux et jambiers ; abaissement du pli fessier droit.

Une radiographie du rachis lombaire révèle une image typique de spondylite.

On porte le diagnostic de « SPONDYLITE STAPHYLOCOCCIQUE AVEC SIGNES DE PSOITIS DROITE ».

On institue un traitement intensif Sulfadiazine-Lugol auquel on adjoint une prise quotidienne de Vitamine PP (Nicotamide : 2 comprimés par jour).

Le schéma thérapeutique a été le suivant :

Le 4 Février	: Sulfadiazine	10	grammes	+	Lugol	XXV gttes
Les 5, 6 Février	: «	10	«	+	«	L «
Du 7 au 9/2	: «	8	«	+	«	L «
Du 10 au 12/2	: «	6	«	+	«	L «
Le 13 Février	: «	4	«	+	«	L «

La température, qui oscillait aux environs de 38° décroît progressivement du 6 au 13 Février.

Les signes fonctionnels persistant, la cure sulfamidée est reprise de nouveau pendant une période de 10 jours à partir du 14, et ce sans incident (si ce n'est un léger clocher thermique à 37°, 6 le 15 Février :

On donne ainsi :

Du 14 au 16 : Sulfadiazine 8 grammes + Lugol L goutes

Du 17 au 23 : « 6 « + « L «

A la date du 23 Février, les douleurs ainsi que les signes de psoïtis ont disparu et la température se maintient à la normale :

Le malade a reçu au total 142 grammes de sulfadiazine :

Ce médicament a été parfaitement bien toléré. Rappelons que Mr L. avait mal supporté le 2090 RP).

Du 22 au 26 Février, on renforce la guérison par l'administration de 1.000.000 d'unités Oxford de Pénicilline à raison de 200.000 unités par jour.

Le 4 Mars, le malade quitte le service.

A l'occasion de cette observation, nous rappellerons brièvement l'intérêt de l'association de l'Iode aux Sulfamides dans le traitement des Staphylococcies.

C'est à Legroux que revient le mérite d'avoir montré sa valeur :

On connaît l'inefficacité habituelle des sulfamides sur les inflammations à Staphylocoques et plus particulièrement sur les inflammations circonscrites :

L'origine en est dans le fait que le Staphylocoque s'entoure d'une zone de tissus morts peu riche en vaisseaux qui empêche le torrent circulatoire d'apporter le médicament à l'endroit même où son action serait susceptible de s'exercer.

L'association de l'Iode à la Sulfamidothérapie détermine un accroissement de la circulation locale et par suite une re-vascularisation de la zône nécrotique grâce à laquelle le dérivé sulfamidé peut parvenir au contact du staphylocoque et agir contre lui.

OBSERVATION N° 13

Furoncle Grave de la Tête du Sourcil.
(Service de M. le Pr. SALMON)

O. Fernande, 15 ans, vient consulter pour une énorme furoncle de la tête du sourcil :

Le début remonte à trois jours :

La malade présentait alors un petit « bouton » très prurigineux qu'elle avait percé avec une aiguille.

Le surlendemain, devant la progression des phénomènes locaux, elle va consulter son médecin traitant qui conseille l'hospitalisation :

A l'examen :

On note la présence d'un furoncle très volumineux de la tête du sourcil droit :

Les signes locaux sont au maximum :

L'ensemble de la région est le siège d'une augmentation trés marquée de la tempé-

rature locale ; la base de la lésion est indurée et un œdème très important a envahi les paupières et une partie de la face .

Les signes fonctionnels sont eux aussi accusés :
La douleur est intolérable et la malade se plaint d'une céphalée atroce à irradiation postérieure et d'insomnie.

On associe la Sulfamidothérapie et la Radiothérapie :
Le schéma a été le suivant :

29 Mars 1946 : Radiothérapie : 2 minutes

30 « « : « : 2 «

Du 30 Mars au 2 Avril : Sulfadiazine 4 grammes

Le 3 Avril 1946 : « 3 «

Le 4 « « : « 2 «

Dès le 1er Avril, c'est-à-dire au 3e jour du traitement sulfamidé, les signes fonctionnels se sont complètement amendés et l'on note une amélioration marquée des phénomènes locaux d'inflammation :

L'œdème des paupières a disparu et, malgré que la base du furoncle soit toujours œdématiée, le volume de la lésion centrale a diminué de moitié.

Le 5 Avril, la guérison est pratiquement obtenue :

Il ne persiste plus qu'un petit pertuis rouge de volume infime

Les signes locaux et fonctionnels ont complètement disparu :

La malade quitte le service, ayant reçu au total 21 grammes de sulfadiazine : Aucun phénomène d'intolérance au médicament n'a été noté.

OBSERVATION N° 14

Ostéomyélite Bipolaire de l'Extrémité Supérieure de l'Humérus Gauche
(Service de M. le Pr. SALMON)

B. Albert, 12 ans, entre dans le service le 24 Février 1946 pour ostéomyélite bipolaire de l'extrémité supérieure de l'humérus gauche :

Le début de la maladie remonte au 13 Février :

Apparition d'une tuméfaction dans la région sous-claviculaire gauche avec mouvements restant cependant encore possibles

Douleur très vive avec paroxismes

Température à 40°

L'enfant a été soumis à ce moment-là à un traitement sulfamidé (3 grammes par jour ; aucune précision sur le sulfamidé employé) :

Ce traitement n'a amené aucune amélioration :

La température persiste aux environs de 39°-40°

La douleur augmente d'intensité de jour en jour de même que la tuméfaction.

A l'entrée dans le service, on note :

En arrière, la disparition des dépressions sus- et sous-épineuse gauches

En avant, la disparition du creux sus-claviculaire gauche

Sur les téguments de la région apparaît une circulation veineuse collatérale importante

Latéralement, on constate un œdème énorme de la région deltoïdienne

La face supérieure de l'article n'est le siège d'aucune modification

L'œdème se prolonge tout le long du membre supérieur et jusque sur la face dorsale de la main ; on retrouve une circulation veineuse collatérale importante au niveau du bras

La palpation révèle une douleur exquise à la partie antéro-supérieure du deltoïde et met en évidence une fluctuation nette : Une ponction pratiquée à ce niveau permet de retirer 45 cc de pus

L'impotence fonctionnelle de l'articulation de l'épaule est totale : Les mouvements actifs et passifs sont impossibles tant est grande l'intensité de la douleur.

Les articulations du coude et du poignet sont libres

La température est à 39°

Dans les antécédents, on relève un *furoncle du cou* le mois précédent qui signe l'origine staphylococcique de l'affection, et une chute sur le moignon de l'épaule gauche 15 jours auparavant (qui a peut-être favorisé la localisation du germe à ce niveau).

L'image radiologique ne révèle aucune modification notable .

On institue immédiatement un traitement Sulfadiazine + Pénicilline après application d'un appareil plâtré thoraco-brachial :

Le schéma thérapeutique a été le suivant :

Du 23/2 au 25/2 :
4 gr de Sulfadiazine + 100.000 unités de pénicilline

Du 26/2 au 1er Mars :
3 gr de Sulfadiazine + « « « «

Le 2 Mars :
2 gr de Sulfadiazine + « « « «

Les 3 et 4 Mars :
2 grammes de Sulfadiazine

Le 5 Mars :
1 gramme de Sulfadiazine

Le malade a donc reçu en 11 jours :
31 grammes de Sulfadiazine
800.000 unités de Pénicilline

Dès le 25, la température est redevenue pratiquement normale, oscillant entre 37° et 37° 4, pour se maintenir au-dessous de 37° les jours suivants et redevenir normale à dater du 4 Mars.

A la date du 7 Mars, la tuméfaction scapulaire a complètement disparu de même que les signes fonctionnels :

La température reste normale ; il quitte le service.

Pour plus de sûreté, il gardera quelques jours encore son appareil plâtré.

D. DANS LES AFFECTIONS PULMONAIRES

II) Dans la pneumonie à pneumocoques :

A. ABAZA étudiant les résultats obtenus par les auteurs américains dans le traitement des pneumonies à pneumocoques par les différents dérivés sulfamidés (693 MB, Sulfathiazol et Sulfadiazine) dans des statistiques englobant un nombre important de cas, tant chez l'adulte que chez des sujets âgés, en arrive aux conclusions suivantes :

. L'action de la Sulfadiazine ne se révèle pas comme sensiblement supérieure à celle des dérivés précédemment utilisés dans le traitement de la pneumonie à pneumocoques

. Ce sont avant tout des considérations de tolérance par l'organisme, tolérance pour laquelle le facteur individuel joue un rôle de tout premier plan, qui doivent guider l'option du médecin dans le choix de l'un ou l'autre des médicaments :

En pratique, on utilisera donc, soit le 2090 RP, soit le 2632 RP (ce dernier étant moins toxique), le Dagénan donnant lieu très souvent à des phénomènes d'intolérance digestive.

OBSERVATION N° 15

. Pleurésie Métapneumonique .
(Service de M. le Dr. A. RAYBAUD)

S. Danielle, 5 ans, entre dans le service le 6 Décembre 1945, envoyée par son médecin traitant avec le diagnostic suivant :

« Pleurésie Métapneumonique probablement purulente ».

Le début de la maladie s'est fait il y a 11 jours par une poussée thermique à 39° 2, point de côté, teint rouge.

Un traitement au 2090 RP est institué et, à la date du 5 Décembre, l'enfant a reçu une dose totale de 17 gr, 50 de Thiazomide :

Pendant toute cette période précédant l'admission de l'enfant à l'hôpital, la température oscillait entre 38° 5 et 40°.

A l'examen :

Auscultation : Souffle tubaire à la base gauche à propagation vers le haut. Poumon droit normal.

Submatité de toute la plage pulmonaire gauche à la percussion

Radio : Opacité homogène de toute la plage pulmonaire gauche avec refoulement du cœur à droite.

Ponction Pleurale :

Elle ramène un liquide jaune citrin, limpide.

On institue un traitement à la Sumédine à raison de 5 grammes par jour pendant cinq jours et de 4 grammes le 6e jour, soit une dose totale de 29 grammes en 6 jours :

On observe presque immédiatement une amélioration notable de la courbe thermique, qui reste toutefois située au-dessus de 38° :

Le 8 Décembre, une nouvelle ponction donne issue à un liquide jaune citrin légèrement louche.

Du 9 au 16, fréquentes pointes thermiques à 39° :

L'étude bactériologique du liquide pleural n'a pu mettre en évidence la présence de germes (examen direct et culture) : il y a 38 gramms d'albumine et le Rivalta est positif.

On assiste donc ici à un échec total de la Sumédine (rappelons que le 2090 RP n'avait lui non plus déterminé aucune amélioration) :

Devant cette inefficacité, on pratique les 19, 21 et 23 une injection intra-pleurale de 20.000 unités de Pénicilline :

On assiste à une chute progressive de la température dans l'intervalle des 3 injections, chute qui devient définitive à partir du 24, la courbe se maintenant de façon uniforme autour de 37°, 1 — 37°, 2.

L'enfant quitte le service le 31 Décembre.

2) Dans les affections pulmonaires aigües :

OBSERVATION N° 16

. Bronchite Capillaire .
(Service de M. le Dr. A. RAYBAUD)

S. Claude, 4 ans et demi, entre dans le service le 11 Décembre 1945, envoyé par son médecin traitant avec le diagnostic de « Bronchite Capillaire » :

Début brusque il y a 4 jours par température à 40° persistant sans changement le lendemain.

La veille de l'entrée à l'hôpital, température à 40° 2.

A l'examen :

Enfant dyspneïque, toux

Sonorité augmentée

En arrière et en avant, gros râles bronchiques dans l'étendue des 2 plages pulmonaires et plus particulièrement au sommet

La langue est sale, la gorge normale

L'abdomen est souple

Il n'y a aucun signe nerveux

La cuti-réaction est positive

Dès son admission, et pendant 6 jours consécutifs, du 11 Décembre au 16 Décembre, l'enfant reçoit 5 grammes par jour de Sumédine (2632 RP) :

On assiste dès le 2me jour de la Sulfamidothérapie à une chute de la température qui se maintient jusqu'au 17 entre 36°, 5 et 37° :

A l'auscultation, quelques petits ronchus en Arrière et en Avant.

Le 18, la température monte à 37°, 7

Le 19, « « 38°, 1

A l'examen, la gorge est légèrement rouge et l'on entend encore quelques petits râles fins à la base gauche et à la pointe de l'omoplate.

Une radiographie révèle l'aspect suivant :

« Plages claires dans l'ensemble : la région sous-claviculaire droite est occupée par un réseau de trame assez accentuée, mais dont l'aspect n'est pas évolutif ».

On reprend le traitement à la Sumédine pendant 4 jours du 19 au 22 à raison de 5 grammes par jour :

La température revient progressivement à la normale durant cette même période.

L'enfant quitte le service deux jours plus tard :

Elle a reçu au total 50 grammes de 2632 RP :

Le médicament a été parfaitement bien toléré ; aucun incident à signaler.

OBSERVATION N° 17

. Broncho-Pneumonie chez un nourrisson .
(Service de M. le Dr. A. RAYBAUD)

C. Francis, 2 mois, entre dans le service le 10 Décembre 1945, envoyé par son médecin traitant pour « Hyperthermie à 40° et état lipothymique » :

A son entrée, l'enfant a une température de 36°, 5 :

Il est pâle et maigre (c'est un prématuré né à 7 mois 1/2).

A l'examen :

Abcès à la cuisse
Foyer pulmonaire soufflant au sommet gauche
Le reste de l'examen est négatif

On donne de la Sumédine du 11 au 14 à la dose de 1 gramme par jour (l'abcès de la cuisse est incisé le 12) :

La température qui s'était maintenue entre 37°, 8 et 38°, 6 les 12 et 13 descend à la normale et s'y maintient jusqu'au 17.

Le 18 au matin, température à 40°, 2 :

A l'auscultation, foyer pulmonaire à droite :

On reprend le traitement à la Sumédine à la dose de 1 gr, 50 par jour que l'on continuera jusqu'à la mort de l'enfant à la même dose (c'est-à-dire pendant 9 jours) :

Du 18 au 22, chute régulière de la température qui atteint 37°, 4 :

Mais, à partir du 22 au soir, la courbe thermique s'élève inexorablement par paliers jusqu'à 40° le 26 au matin.

Le petit malade meurt le 26 au soir, ayant reçu une dose totale de 17 gr, 50 de Sumédine.

Avaient été associées à la sulfamidothérapie :

. Une injection intra-musculaire de sang le 19 (20 cc).

. Une transfusion le 26 au matin (20 cc).

3) Dans les affections pulmonaires chroniques :

a) Bronchectasies :

Par l'association de la Sulfadiazine par voie buccale au traitement bronchoscopique, NORRIS a pu obtenir une diminution notable et durable de l'expectoration.

b) Abcès Pulmonaires :

OBSERVATION N° 18

Abcès Gangréneux du Poumon :
(Service de M. le Pr. POINSO)

M. Louis, entre dans le service le 18 Décembre 1945 pour :

Température
Expectoration Muco-Purulente abondante (250 cc/24 h) déposant dans le verre en 4 couches
Fétidité de l'haleine
Dyspnée d'effort
Anorexie
Amaigrissement de 18 kilos.

En Mars 1945, le malade avait présenté un épisode pulmonaire aigu avec température, expectoration purulente et fétidité de l'haleine :

Un examen radiologique pratiqué en avril montre un « foyer de condensation parenchymateuse excavé localisé dans la zône dorsale supérieure du poumon droit » :

Un traitement à l'alcool intra-veineux et à l'acétylarsan associé à la cure posturale avait amené une nette amélioration :

Avaient persisté toutefois :

Une légère fébricule entre 37° et 38°

La fétidité de l'haleine

Un examen radiologique pratiqué en Juin 1945 montre un « régression du foyer de condensation de la zône dorsale supérieure droite qui ne présente plus de signes d'excavation mais une légère extension du foyer au lobe postéro-inférieur du poumon droit ».

A l'examen clinique du malade à son entrée dans le service, on relève simplement une légère submatité du sommet droit.

Du 19 au 22 Décembre, le malade prend quotidiennement 10 grammes de Sulfadiazine.

Le 24 Décembre, les signes d'auscultation sont beaucoup plus nets :

En arrière et à droite, on a une respiration soufflante avec broncophonie, pectoriloquie et diminution du murmure vésiculaire.

La percussion à ce niveau met en évidence une zône de matité suspendue.

Du 22 Décembre au 2 Janvier 1946, le malade prend de la sulfadiazine aux doses suivantes :

8 grammes pendant 3 jours
puis, 6 « « « «
puis, 4 « « 4 «

On associe à cette sulfamidothérapie des injections d'acétylarsan intra-musculaire et d'alcool intra-veineux.

Le 31 Décembre, l'auscultation du sommet droit révèle un syndrome cavitaire très net en arrière (on ne retrouve pas ces signes, ni en avant, ni dans l'aisselle).

A partir du 3 Janvier, la température, qui était de 39° à l'entrée du malade et qui oscillait entre 37° et 38° pendant toute la durée de la cure descend brusquement à 37° : *Elle ne s'élèvera jamais plus au-dessus de 37° 5 jusqu'à la sortie du malade :*

Il n'y a aucune amélioration de l'expectoration qui reste toujours abondante.

Le 16 Janvier, l'auscultation montre l'exi-tence d'un souffle tubo-caverneux avec éclat à la toux au niveau de l'espace inter-scapulo-vertébral droit.

Les 23, 25, 27, 30 janvier et les 1er, 4, 6, 8 et 11 février, instillations endo-bronchiques de 50.000 unités de Pénicilline, soit au total 9 instillations 450.000 unités ;

Dès la première instillation, *chute brusque de l'expectoration* qui, dès lors, va diminuer progressivement jusqu'à s'annuler le 22 Février.

Le 6 Mars 1946 :

En arrière, plus de syndrome cavitaire

En avant, frottements pleuraux peu intenses

Du 14 Mars au 23 Mars, pour compléter l'effet thérapeutique, on soumet le malade à une nouvelle série de sulfadiazine :

12 grammes par jour les 3 premiers jours
10 grammes par jour les 7 jours suivants

Le 26 Mars, un examen radiologique pratiqué après Lipiodol dirigé révèle un aspect intéressant d'ana-tomose d'origine vraisemblablement congénitale entre la bronche de la zône dorsale supérieure et celle du Lobe de Fowler.

Le 27 Mars :

Depuis le 22 Février, expectoration nulle

Apyrétique depuis deuux mois

Augmentation de poids de 10 kilos, appétit vorace

Quitte le service.

A la radio, le malade conserve des images de sclérose de la zône dorsale supérieure.
Il a reçu au total 194 grammes de sulfadiazine.

OBSERVATION N° 19

Abcès du Poumon
(Service de M. le Pr. POINSO)

R. Joseph entre dans le service le 25 Mars 1946 pour toux et expectoration fétide (surtout nocturne).

Le début remonte au 2 Décembre 1945 :

Depuis cette date, le malade présente ces signes fonctionnels qui évoluent sans température, s'accompagnant simplement d'anorexie.

Le 2 Février, la toux et l'expectoration augmentent d'intensité, la voix du malade devient « cassée » et il présente une syncope.

Le 4 Février, on diagnostique un abcès du poumon et le malade est soumis à une cure par l'Adiazine Théraplix :

6 grammes les 4 premiers jours
5 grammes les 4 jours suivants
4 grammes les 4 jours suivants
3 grammes les 4 derniers jours

soit un total de 72 grammes de sulfadiazine en 16 jours :

Le malade a présenté le 1er jour de la cure quelques vomissements qui ne se sont jamais plus reproduits par la suite.

A la suite de ce traitement, l'expectoration avait énormément diminué, la voix était redevenue normale et le malade avait repris de l'appétit.

Quinze jours plus tard, l'expectoration était complètement tarie, toute asthénie avait disparu et le malade commençait à reprendre du poids.

Vers le 15 Mars, rechute :

L'expectoration réapparaît, augmente en quantité et devient fétide au bout de 5 à 6 jours : Elle est surtout nocturne : Le décubitus latéral droit provoque l'apparition de quintes de toux qui favorisent l'expulsion d'une expectoration très abondante.

Une nouvelle cure d'Adiazine (36 grammes en 12 jours) ne détermine aucune amélioration.

La température oscille entre 37° et 38°

Le 25 Mars, le malade est hospitalisé.

Du 27 Mars au 7 Avril, nouvelle cure de Sulfadiazine :

6 grammes pendant les 3 premiers jours
5 grammes les 3 jours suivants
4 grammes les 3 jours suivants
3 grammes les 2 derniers jours

soit un total de 51 grammes en 11 jours.

L'expectoration devient peu abondante (50 cc)

Sa fétidité est légère

La température baisse et redevient normale.

Les 2, 4, 6 et 8 Mai, on pratique 4 instillations endo-bronchiques de Pénicilline sans pouvoir toutefois cathétériser la bronche dorsale supérieure

Du 3 au 14 Mai : Nouvelle série de Sulfadiazine :

6 grammes les 3 premiers jours
5 grammes les 3 jours suivants
4 grammes les 3 jours suivants
3 grammes les 3 derniers jours

soit un total de 54 grammes en 12 jours.

Cette cure amène encore une diminution très nette de l'expectoration : Cette dernière descend en effet à 10 cc par 24 heures :

Le malade a reçu à ce jour au total 213 grammes de sulfadiazine :

Aucun incident n'est à signaler, M. R... nous ayant même déclaré à la suite de la dernière cure : « Ces comprimés me donnent de l'appétit. »

OBSERVATION N° 20

Abcès du Poumon
(Service de M. le Professeur POINSO)

B... Alexandre entre dans le service le 30 avril 1946 : il est envoyé pour « Suppuration Pulmonaire » :

Le début de l'affection remonte au milieu du mois de mars par des frissons et de la toux survenant brusquement.

Le malade reçoit alors de la sulfadiazine (6 grammes, puis 12 grammes par jour pendant deux ou trois jours).

Au bout de quelques jours, amélioration.

Au début d'avril, la température augmente de nouveau et, en même temps que la toux, survient une vomique fractionnée fétide.

Le malade est alors soumis de nouveau à la cure sulfamidée (il ne peut nous préciser les doses et dit avoir absorbé 31 grammes au total).

Le médicament n'amène, cette fois, ni la disparition des signes fonctionnels, ni même leur sédation : la température se maintenant à 38°, le malade est hospitalisé.

A l'entrée dans le service, le volume de l'expectoration oscille entre 50 et 60 cc. par jour. La température est à 38° ; les recherches de BK dans les crachats sont restées négatives.

Du 1er au 12 mai, une troisième cure à la sulfadiazine est instituée : le malade absorbe ainsi :

6 grammes pendant les trois premiers jours ;
5 grammes pendant les trois jours suivants ;
4 grammes les trois jours suivants ;
3 grammes le 10 mai ;
2 grammes les 11 et 12 mai ;

soit un total de 52 grammes en douze jours.

Malgré une prise quotidienne de six comprimés de Nicobion, le malade accuse pendant toute cette période de la céphalée apparaissant dans l'après-midi et disparaissant dans la soirée, vers 20 heures, céphalée très certainement d'origine médicamenteuse. On ne note par ailleurs aucun autre signe d'intolérance digestive ou urinaire.

Cette nouvelle série se révèle tout aussi inefficace que la précédente. Aucune chute thermique, la courbe oscillant au contraire du 7 au 15 mai entre 38°4 et 39°5.

Aucune amélioration de l'expectoration.

La sulfadiazine est arrêtée le 13 mai et le malade est traité par des injections intra-veineuses d'alcool.

Pendant quelques jours, l'expectoration (qui se maintenait à peu près uniformément jusque là aux environs de 80 cc.) monte à 150 cc. par jour.

Actuellement :

— Expectoration sans changement ;

— Toux minime ;

—Point de côté scapulaire droit réveillé par les mouvements respiratoires de grande amplitude.

La radio montre une ombre de condensation du lobe supérieur droit à limite scissurale inférieure nette.

Dans quelques jours, devant l'échec de la sulfamidothérapie, le malade sera traité par instillations endobronchiques de penicilline.

E. DANS LES AFFECTIONS LIÉES A DES BACILLES

a) Les affections eberthiennes et para-eberthiennes :

Nous n'avons personnellement pas expérimenté la sulfadiazine et ses dérivés dans les affections dues au bacile d'Eberth ou aux bacilles paratyphiques A et B.

Nous résumerons ici les conclusions que tire R. Lescaille des essais thérapeutiques qu'il a tenté dans ces infections :

— Dans tous les cas, la sulfamidothérapie par la sulfadiazine a abouti à un *échec complet.*

— Le sulfamidé chez ces malades a donné lieu dans la majorité des observations à des phénomènes divers d'intolérance ayant entraîné la suspension de la thérapeutique :

Nausées et vomissements importants et répétés.

Oligurie importante.

— Les nouveaux dérivés ne sont donc pas à prescrire dans ces états pathologiques.

b) Les affections dûes au Colibacille :

La sulfadiazine et ses dérivés y trouvent les mêmes indications que les autres corps de la série sulfamidée, leur action se révélant nettement plus efficace dans les formes récentes et aigües.

c) Les affections dûes au Bacille Pyocanique :

MM. Decourt, Soullard et Chateau ont rapporté un succes thérapeutique dans un cas de Méningite à Bacilles Pyocaniques guérie par la sulfaméthyldiazine.

F. LA SULFAMIDOTHERAPIE PREVENTIVE PAR LES SULFADIAZINES

a) Dans les épidémies de Méningite Cérébro-Spinale :

Des statistiques publiées sur ce chapitre, on peut dégager les conclusions suivantes :

. La Sulfadiazine employée à titre préventif semble opposer une barrière très nette à la progression de l'épidémie

. Elle permet d'abaisser de façon notable le nombre des porteurs de germes

b) Les auteurs américains ont utilisé la sulfadiazine dans la prévention des maladies vénériennes

au premier plan desquelles la gonococcie, avec des résultats intéressants :

A notre connaissance, cette expérience n'a pas encore été tentée en France sur une grande échelle.

c) Dans les Traumatismes et les Suites Opératoires :

On peut être amené à utiliser la sulfadiazine ou son dérivé méthylé en vue d'éviter des complications infectieuses après certaines interventions chirurgicales ou certains traumatismes accidentels, lorsque l'infection de la plaie est susceptible d'entraîner des complications locales ou générales sérieuses ou de laisser à sa suite de graves désordres fonctionnels.

Les doses utilisées dans ces cas ne sont pas sensiblement différentes de celles des autres dérivés sulfamidés :

OBSERVATION N° 21

. Traumatisme Ouvert du Poignet .
(Service de M. le Pr. SALMON)

Le jeune B. Robert est blessé le 15 Février 1946 par l'explosion d'un détonateur :

Orifice d'entrée à la face antérieure du poignet gauche

Perte de la sensibilité dans le domaine du médian à la face palmaire de la main gauche

Second orifice d'entrée au niveau de la partie interne du genou gauche

A titre préventif, l'enfant est soumis à un traitement mixte :
Sulfadiazine-Pénicilline

Il reçoit :

— Sulfadiazine : 28 gr., 50 en 8 jours : 6 — 6 — 4 — 4 — 4 — 2 — 1,5 — 1.

— Pénicilline : 500.000 unités (100.000 unités intra-musculaires pendant 5 jours).

— Extirpation des éclats sous anesthésie locale.

Quitte le service le 13 Mars 1946

Aucune complication infectieuse à signaler .

OBSERVATION N° 22

Appendicectomie .
(Service de M. le Pr. SALMON)

R. Jacqueline, 10 ans, entre dans le service le 5 Février 1946 pour « appendicite »:

Le point douloureux dans la fosse iliaque droite remonte à un mois.

Appendicectomie le 13 Février 1946 :

Au 4e jour de l'intervention, la température, normale jusque là, s'élève le soir à 38° 4, le lendemain soir, à 39° 4

A l'examen local et général, rien à signaler :

On institue une cure à la sulfadiazine :

L'enfant prend 20 grammes de médicament en 9 jours :

4 — 4 — 3 — 3 — 2 — 2 — 1 — 0, 5 — 0, 5

La température descend par paliers successifs à la normale à partir du 3e jour de la cure sulfamidée :

Elle s'y maintient jusqu'à la sortie de l'enfant qui quitte le service, complètement apyrétique, le 26 Février.

CHAPITRE IV

Conclusions

Au terme de cette brève étude sur la sulfadiazine et son dérivé méthylé, nous voudrions dégager en quelques lignes les avantages que ces corps nouveaux, qui prennent chaque jour une place plus grande dans le traitement des diverses affections que nous venons d'envisager, nous paraissent présenter sur les dérivés sulfamidés utilisés jusqu'ici :

1) La Sulfadiazine, et beaucoup plus encore la Sumédine a sur les germes sulfamido-sensibles un pouvoir d'action nettement supérieur dans l'ensemble à celui du 1162 F, du 693 MB ou du 2090 RP.

2) Son absorption plus complète au niveau du tractus digestif, son élimination relativement ralentie au niveau de l'appareil rénal permettent d'obtenir dans l'organisme des taux de sulfadémie beaucoup plus élevés que ceux obtenus jusqu'ici avec des doses égales de Sulfapyridine ou de Sulfathiazol.

3) Sa toxicité faible et sa tolérance très grande par l'organisme, le nombre restreint d'accidents qui découlent de son emploi et leur curabilité habituelle, permettent l'administration de doses journalières et totales assurant par la forte concentration du sulfamidé dans les humeurs qui en découlent, le succès thérapeutique là où ce dernier n'était pas assuré par les autres dérivés.

4) Son association de plus en plus répandue à l'Iode et surtout à la Pénicilline, cette merveilleuse acquisition de la mycothérapie, met entre les mains du praticien une arme puissante donnant chaque jour davantage à ce dernier l'assurance de parvenir à ce but vers lequel tend toute son existence et qui représente sa raison d'être :

« La Guérison »

Vu et Approuvé,
Le Doyen,
Signé : L. CORNIL

Vu,
Le Président de la Thèse,
Signé : R. POINSO

Vu : Aix, le 31 Mai 1946
Le Recteur,
Signé : E. GAU

BIBLIOGRAPHIE

ABAZA : Acquisitions Médicales Récentes dans les Pays Alliés (1946) G. Doin

BLECHMANN et F. CAZES : Traitement d'une méningite à méningocoques chez un nourrisson de 13 mois par l'association Solufontamide I-M et 2632 RP per os Revue Médic. Franç. n° 4, Avril 1945, 62.

DECOURT, SOUILLARD et CHATEAU : Méningite à Bacilles Pyocaniques. Traitement par la méthyldiazine. Guérison. Soc. Méd. Hop. Paris, S. 11 Janvier 1945 in Presse méd. n° 4, 27 Janvier 1945, 44.

DE GENNES, MAHOUDEAU, LAROCHE et COURJARET : Méningite cérébro-Spinale traitée par la méthyldiazine. Hématurie. Guérison. Soc. Méd. Hop. Paris 19/1/45, in Bull. n° 1, 2, 3, 4 (1945) et in Presse Méd. n° 5, 3 Février 1945, 61.

DE GENNES, MAHOUDEAU, CHARTRAIN et BASSET : Méningite à Pneumocoques traitée par la méthyldiazine. Rechute et Guérison. Soc. Méd. Hop. Paris, S. 19/1/45 in Bull. n° 1, 2, 3, 4 (1945).

DUREL et Mlle ALLINNE : Circulation dans l'organisme des Diazines, nouvelles Séries des sulfamides : Soc. Derm., Syphil., S. 3 Mars 1944, in Bull. n° 2, 1944, 86.

FEINSTONE, WILLIAMS, WOLFF, HUNTINGTON, CROSSLEY : Bull. Jhons Hopkins Hosp.; 1940, 67, 427.

FINLAND, STRAUSS, PETERSON :
Jour. Ame. Med. Ass., 1941, 116, 1641.

GOODWIN, PETERSON, FINLAND :
Proc. Soc. exper. biol. N. Y., 1942, 51, 262.

LESCAILLE R. : Thèse Marseille 1945 : Essais Thérapeutiques avec la sulfaméthyldiazine (2632 RP) ; son association avec la pénicilline.

LIEGE et LE LOCH : Septicémie à Staphylocoques Dorés. Méningite. Sulfamidothérapie. Guérison. Soc. Pédiatrie Paris, S. 21 Novembre 1944, in Arch. Fr. Pédiatrie, n° 4, 1944-45, 165.

LOEPER, COTTET, HARVIER, HURIEZ, LEMIERRE, LENORMANT, LEVADITI et NITTI : Sulfamidothérapie : Institut thérapeutique de la Fac. de Méd. de Paris 1944 (Masson).

MACARTNEY, SMITH, STEWARD-LUXTON, RAMSAY et GOLDMAN : Lancet 1942, 1, 639.

MAC DERMOT, GILLIGAN, WHEELER et PLUMMER :
New-York State J. Méd., 44, 394.

MARTIN, SUREAU, BOURCART et BABOUOT : Guérison d'une méningite à pneumocoques par la Sulfapyrimidine après échec des traitements sulfamidés classiques. Soc. Méd. Hop. Paris, S. 22/10 : 1943 in Presse Méd. n° 41, 6 Novembre 1943, 608.

MOUQUIN, MACREZ, ALISON : Septicémie à Streptocoques Viridans grave et prolongée chez un cardiaque. Traitement prolongé (2090 RP et 2632 RP) compliqué d'agranulocytose. Guérison. Soc. Méd. Hop. Paris S. 30 Juin 1944 in Presse Méd. n° 14, 22, Juillet 1944, 216.

NORRIS : Jour. Amér. Med. ass., 1943, 123, 667.

OGER : THESE PARIS 1945 : Les accidents urinaires au cours du traitement par la sulfaméthyldiazine.

PETERSON, STRAUSS, TAYLOR et FINLAND :
1941 : Amér. J. Med. Sci., 201, 457.

PLUMMER et WHEELER : Amér. J. Med. Sci. 1944, 207, 175.

PLUMMER et ENSWORTH : Proc. Soc. Exper. Biol. N. Y., 1949, 15, 734.

RAYBAUD A. et PERRAGUT : Méningite Aigüe cérébro-spinale à Méningocoques, à forme hémiplégique. Sulfamides. Pénicilline. Ionisation Iodée trans-cérébrale : Guérison : Communication au C. M. des B-D-R (1/3/46).

REINHOLD, FLIPPIN, SCHWARTZ et DOMM :
Amér. J. Med. Sci., 201, 106 (1941).

ROBLIN, WILLIAMS, WINNEK et ENGLISH :
J. Amér. Chem. Soc., 1940, 62, 2002.

SAKO, STEWARD, FLEET : Jour. Ame. Med. Ass. ; 1942, 119, 327.

SESLER, SCHMIDT : J. Pharmaco. et Exper. Thérap., 1943, 79, 117.

SPECIA : Note Provisoire pour l'Expérimentation Clinique de l'antibactérien 2632 RP ou Sumédine.

TREVETT, NELSON et LONG : Bull. Jhons Hopkins Hosp., 69, 303.

WELCH, MATTIS, LATVEN, BENSON et SHIELS :
J. Pharmacol. and Exper. Thérap., 1943, 77, 357.

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes chers condisciples (et devant l'effigie d'HIPPOCRATE) je promets et je jure au nom de l'Etre Suprême d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent et je n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe : ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.